



**INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL**  
**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**



**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**“Eficacia del Diltiazem Para El Control De la Presión Arterial en Pacientes  
Con Puerperio Complicado Con Preeclampsia Severa ”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

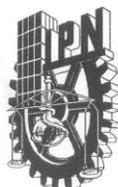
**MAESTRO EN CIENCIAS  
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

PRESENTA:

**Gilberto Arias Hernández**

Director de Tesis: Dra. María Esther Ocharán Hernández

AGOSTO 2010



SIP-14

# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 10:00 horas del día 13 del mes de Mayo del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de La E.S.M. para examinar la tesis titulada:

**“Eficacia del Diltiazem para el Control de la Presión Arterial en Pacientes con Puerperio Complicado por Preeclampsia Severa”.**

Presentada por el alumno:

Arias

Apellido paterno

Hernández

Apellido materno

Gilberto

Nombre(s)

Con registro: 

B	0	7	1	4	6	4
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

### Maestría en Ciencias en Investigación Clínica

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Directora de Tesis

Dra. Maria Esther Ocharán Hernández

Dr. José Alfredo Sierra Ramírez

CALZADA MENDOZA  
CLAUDIA CAMELIA

Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

Dr. Ángel Iván Rubio Gayosso

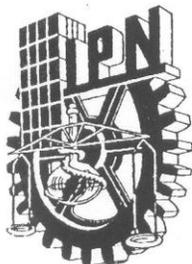
Dr. Pedro López Sánchez

### PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I. P. N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México el día 13 del mes Mayo del año 2010, el que suscribe Gilberto Arias Hernández alumno del Programa de Maestría en Ciencias en Investigación Clínica con número de registro B071464, adscrito a La Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dra. María Esther Ocharán Hernández y cede los derechos del trabajo intitulado “**Eficacia del Diltiazem para el Control de la Presión Arterial en Pacientes con Puerperio Complicado por Preeclampsia Severa**”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [gilbertoarias1956@yahoo.com.mx](mailto:gilbertoarias1956@yahoo.com.mx) Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Gilberto Arias Hernández

Nombre y firma



**Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad.**

**Si tu intención es describir la verdad, hazlo con sencillez y la elegancia déjasela al sastre.**

**Los grandes espíritus siempre han encontrado una violenta oposición de parte de mentes mediocres.**

**No entiendes realmente algo a menos que seas capaz de explicárselo a tu abuela.**

**La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos.**

**Albert Einstein**

**¿Qué es el hombre dentro de la naturaleza? Nada con respecto al infinito. Todo con respecto a la nada. Un intermedio entre la nada y el todo.**

**Blaise Pascal**



## **Agradecimientos**

**A la Dra. María Esther Ocharán por que gracias a su gran dedicación y amor a la investigación así como su apoyo este trabajo se ha concluido**

**A todas y cada una de las pacientes que colaboraron en la realización de esta investigación**

**Al Dr. José Luis Acevedo Tacuba jefe de la UCIA del Hospital de la Mujer SSa por su apoyo invaluable en la realización de este trabajo**



Este trabajo fue realizado en el **Hospital de la Mujer** de la Secretaría de Salud en el servicio de Terapia Intensiva coordinado en la Sección de Estudios de Postgrado e Investigación de la **Escuelas Superior de Medicina** del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección de la

**Dra. María Esther Ocharán Hernández**



## ÍNDICE

Capítulo		Página
	Título	1
	Índice	7
	Índice de Tablas	10
	Índice de Figuras	12
	Glosario	14
	Símbolos y abreviaturas	17
	Resumen	20
	Abstract	21
<b>1</b>	INTRODUCCIÓN	22
1.2.	Hipertensión en el embarazo y PEE	24
<b>2</b>	ANTECEDENTES	28
2.1.	Preeclampsia	28
2.2.	Teorías de la fisiopatología de la PE	29
2.2.1.	Teoría de la placentación anormal	29
2.2.2.	Factores Angiogénicos en el Desarrollo de la Preeclampsia	30
2.2.3.	Teoría Génica	31
2.2.4.	Teoría del Estrés Oxidativo	33
2.2.5.	Teoría de la Adaptación Inmunológica Anormal	35
2.2.6.	Síndrome Metabólico: Resistencia a la insulina, hiperlipidemia e hipertensión	36
2.3.	Tratamiento	39
2.3.1.	Medidas generales	41
2.3.2.	Manejo de líquidos	42
2.3.3.	Control de la Hipertensión Arterial	44
2.4.	Preeclampsia y Puerperio	47



	2.4.1.	Diltiazem	51
	2.4.2.	Nifedipino	54
<b>3</b>		JUSTIFICACIÓN	58
<b>4</b>		OBJETIVOS	59
	4.1.	Objetivo general	59
	4.2	Objetivos particulares	59
	4.3.	Objetivos secundarios	59
<b>5</b>		HIPOTESIS	60
<b>6</b>		MATERIAL Y MÉTODOS	61
	6.1.	Tipo de Estudio	61
	6.1.1.	Ubicación temporal y espacial	61
	6.1.2.	Criterios de selección de la muestra	61
	6.1.2.1.	Criterios de inclusión	61
	6.1.2.2.	Criterios de no inclusión	61
	6.1.2.3.	Criterios de exclusión	61
	6.1.2.4..	Criterios de eliminación	62
	6.1.3.	Descripción operativa del estudio	62
	6.1.4.	Métodos del laboratorio	63
	6.2.	Metodología	64
	6.3.	Tamaño de la muestra	65
	6.4.	Variables	66
	6.4.1.	Escala de medición variable(s) y definición operacional	66
	6.4.2.	Variables Independiente (Predictora)	66
	6.4.2.1.	Fármaco de prueba	66
	6.4.2.2.	Control	66
	6.4.3.	Variable Dependiente (Desenlace)	66
	6.5.	Análisis Estadístico	68
	6.6.	Consideraciones éticas	69



	6.7.	Equipo y Recursos	69
<b>7</b>		RESULTADOS	70
<b>8</b>		DISCUSIÓN	100
<b>9</b>		CONCLUSIONES	107
<b>10</b>		PERSPECTIVAS	108
<b>11</b>		BIBLIOGRAFÍA	109
		ANEXOS	
		Anexo 1	120
		Anexo 2	121
		Anexo 3	125



## TABLAS

		Página
Tabla I	Clasificación de los estados hipertensivos durante el embarazo	22
Tabla II	Criterios para preeclampsia severa de acuerdo a los dos grupos que rigen actualmente	27
Tabla III	Principales antihipertensivos usados durante el embarazo	46
Tabla IV	Estrategias para el control de hipertensión en el puerperio	49
Tabla V	Promedios de los datos demográficos de las pacientes preeclámplicas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA	70
Tabla VI	Promedio de los resultados de los exámenes de laboratorio que se realizaron a las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	71
Tabla VII	Promedio inicial, final y porcentaje de reducción de la presión arterial y FC de pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con el mismo grupo de diltiazem así como también con las del grupo de nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	73
Tabla VIII	Promedio de la presión arterial inicial y final de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSa	74
Tabla IX	Promedio de la PAM y porcentaje de reducción entre las pacientes con preeclampsia en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	77
Tabla X	Promedio de la PAM y disminución de la misma entre las tratadas con diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámpticas puérperas de la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	78
Tabla XI	Promedio y porcentaje de disminución de la presión arterial sistólica de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	82
Tabla XII	Promedio de la presión arterial sistólica y	



	diferencia de disminución entre pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	83
Tabla XIII	Promedio y porcentaje de disminución de la presión arterial diastólica de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSa	86
Tabla XIV	Promedio y disminución de la presión arterial diastólica entre los tratamientos de diltiazem y nifedipino en las pacientes pre-eclámpticas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	87
Tabla XV	Promedio de las FC tanto del grupo tratado con diltiazem como el tratado con nifedipino en las pacientes preeclámpticas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	89
Tabla XVI	Promedio de las frecuencias cardiacas Promedio de días de estancia hospitalaria en las pacientes tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	97



## FIGURAS

		Página
Figura 1	Principales factores de crecimiento angiogénicos de la placenta	38
Figura 2	Fisiopatología de la preeclampsia	39
Figura 3	Tratamiento de la preeclampsia durante el puerperio	47
Figura 4	Diagrama de flujo del estudio	64
Figura 5	Porcentaje de reducción de la PAM de las pacientes preeclámplicas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	75
Figura 6	Promedio del porcentaje de reducción de la PAM tanto del tratamiento con diltiazem como del nifedipino en pacientes preeclámplicas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	76
Figura 7	Promedios de la PAM tanto de diltiazem como nifedipino en mujeres preeclámplicas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	79
Figura 8	Porcentaje de disminución de la presión arterial sistólica entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámplicas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	80
Figura 9	Porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámplicas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	81
Figura 10	Promedio de la presión arterial sistólica de las pacientes preeclámplicas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSa	84
Figura 11	Porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica en mujeres preeclámplicas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	85
Figura 12	Promedio del porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica en pacientes preeclámplicas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	86
Figura 13	Promedio de la presión arterial diastólica en pacientes preeclámplicas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de	



	la Mujer SSa	88
Figura 14	Promedio de las FC en pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	90
Figura 15	Porcentaje de los episodios de hipotensión entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámpticas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	91
Figura 16	Total de episodios de hipotensión en 48 horas en pacientes con preeclampsia puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	92
Figura 17	Total de pacientes afectadas por episodios de hipotensión durante 48 horas en pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	93
Figura 18	Porcentaje de casos que presentaron episodios de hipertensión en pacientes con preeclampsia y en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	94
Figura 19	Total de episodios de hipertensión que presentaron en 48 horas las pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	95
Figura 20	Total de pacientes afectados por episodios de hipertensión en 48 horas en pacientes con preeclampsia y en puerperio en tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	96
Figura 21	Promedio de días de estancia hospitalaria de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	98
Figura 22	Total de días de estancia de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa	99



## GLOSARIO

**Citotrofoblasto:** son las células de origen fetal que están en la capa interna del trofoblasto en las vellosidades coriónicas de la placenta.

**Consentimiento informado:** es el acuerdo otorgado por libre elección, sin coacción alguna y manifestado por escrito, mediante el cual la persona a formar parte de una investigación o su representante legal, autorizan su participación en ella, con pleno consentimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que será sometido.

**Eficacia:** mide la probabilidad de que un individuo en una población definida se beneficie de la aplicación de una tecnología o un medicamento a la resolución de un problema de salud determinado, bajo condiciones ideales de actuación. Se establecerá habitualmente de forma experimental y tiene validez universal.

**Embarazo:** periodo comprendido desde la fecundación del óvulo (evidencia por cualquier signo o síntoma presuntivo de embarazo, como suspensión de menstruación o prueba positiva de embarazo médicamente aceptada) hasta la expulsión o extracción del feto y sus anexos.

**Hipertensión arterial:** es la elevación sostenida de la presión arterial. Presión sistólica  $\geq 140$  mmHg, presión diastólica  $\geq 90$  mmHg.

**Lactancia:** fenómeno fisiológico en el cual ocurre la secreción láctea a partir de la expulsión o extracción del feto y sus anexos.

**Medicamento de investigación:** es aquel del que no se tiene experiencia previa ni está registrado en el país, y que por lo tanto no está siendo comercializado o bien aquél que



está siendo comercializado pero que se investiga nueva indicación, dosis o vía de administración diferente a la establecida, así como combinaciones.

**Mitógeno:** sustancia que induce una proliferación celular.

**Multifacético:** múltiples causas.

**Óbito fetal:** la muerte del feto en el útero.

**Pedigrí:** diagrama que representa las relaciones genéticas y la historia clínica del paciente.

**Placenta:** la unión funcional entre las membranas fetales y el útero

**Preeclampsia:** síndrome que se presenta desde la vigésima semana del embarazo en adelante, durante el parto y puerperio, caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria. Pueden presentarse síntomas y signos, así como alteraciones de laboratorio.

**Preeclampsia severa:** presión arterial de 160/110 mmHg o más, después de la semana 20 de gestación hasta 30 días posparto, existe proteinuria mayor de 2 g en 24 horas, presencia de cefalea, acufenos, fosfenos.

**Presión arterial:** es la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales, que resulta de la función del bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo y diámetro del lecho arterial.

**Proteinuria:** excreción urinaria de proteínas mayor de: 30 mg/dl o más de ++ en tiras reactivas, (se requieren 2 determinaciones o más con un lapso de 6 horas, en ausencia de infección), 300 mg o más en una colección de orina de 24 horas.



**Puerperio:** periodo comprendido desde la expulsión o extracción del feto y sus anexos hasta lograr la involución de los cambios gestacionales.

**Riesgos de la investigación:** son la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

**Trofoblasto:** capa delgada de células que ayudan a un embrión en el desarrollo adherirse a la pared del útero, protege al embrión y forma parte de la placenta.



## SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

<b>A</b>	Alanina
<b>ABC</b>	Area bajo la curva
<b>ACOG</b>	American Collage of Obstetricians and Gynecology Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras
<b>AGT</b>	Angiotensinógeno
<b>ANG</b>	Angiopoyetina
<b>ARA</b>	Receptores de Angiotensina
<b>AV</b>	Auriculo ventricular
<b>BHC</b>	Biometria hemática completa
<b>Cel.</b>	Células
<b>Cmax.</b>	Concentración plasmática máxima
<b>CP-450</b>	Citocromo, enzima oxidativa del nifedipino en el ser humano
<b>CYP</b>	Citocromo enzimático
<b>DCr.</b>	Depuración de creatinina
<b>DHL</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>dl.</b>	Decilitro
<b>DL</b>	Dosis letal
<b>DL50</b>	Dosis letal 50
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EGO</b>	Examen general de orina
<b>ENG</b>	Endoglobina
<b>ES</b>	Electrolitos séricos
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América
<b>FGF</b>	Factor de crecimiento de fibroblastos
<b>FVL</b>	Facto V de la coagulación, Leiden
<b>G</b>	Guanina



<b>GSH</b>	Glutation peroxidasa
<b>h.</b>	Hora
<b>HELLP</b>	Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Low platelets Hemólisis, Elevación de Enzimas Hepáticas, Plaquetopenia
<b>HLA</b>	Antígenos de histocompatibilidad
<b>IECA</b>	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>IL</b>	Interleucinas
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>L</b>	Litro
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>mg.</b>	Miligramos
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>NHBOEP</b>	Grupo de Trabajo en el Programa de Educación Nacional en Hipertensión Arterial así como Hipertensión Arterial en el Embarazo
<b>ng.</b>	Nanogramo
<b>NK</b>	Células Killar
<b>NOS</b>	Sintasa del óxido nítrico
<b>OMSS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAI</b>	Activador inhibidor del plasminógeno
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PE</b>	Preeclampsia
<b>P-E</b>	Preeclampsia-Eclampsia
<b>PFH</b>	Pruebas funcionales hepáticas
<b>PGI2</b>	Prostaciclina
<b>PIGF</b>	Factor de crecimiento placentario
<b>PVC</b>	Presión Venosa Central
<b>QS</b>	Química sanguínea



<b>ROA</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>SA</b>	Seno Auricular
<b>SC</b>	Superficie corporal
<b>SOD</b>	Superóxido dismutasa
<b>SSa</b>	Secretaria de Salubridad y Asistencia
<b>TA</b>	Tensión Arterial
<b>T max.</b>	Tiempo del pico máximo
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>TPT</b>	Tiempo de tromboplastina parcial
<b>UCIA</b>	Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento vascular endotelial
<b>VI</b>	Ventrículo Izquierdo
$\geq$	Igual o mayor a
$\leq$	Igual o menor a



## RESUMEN

La preeclampsia es una patología hipertensiva del embarazo con una alta morbi-mortalidad que va del 6 al 10%, que se presenta más frecuentemente en países en vías de desarrollo de ahí que existe la necesidad de estudiar alternativas terapéuticas en el tratamiento de estas pacientes hasta la fecha.

El nifedipino un calcio antagonista que ha brindado resultados adecuados en el tratamiento de estas pacientes y ya que el diltiazem comparte estas características farmacodinámicas resulta interesante probar este fármaco en el grupo de pacientes con preeclampsia en puerperio por lo que el objetivo de este estudio fue:

Comparar la eficacia en el descenso de la presión arterial media de 17 mmHg entre el diltiazem y el nifedipino. El diseño fue prospectivo, comparativo, longitudinal, de asignación clínica aleatoria. Se realizó en el Hospital de la Mujer. Las pacientes fueron mujeres con diagnóstico de preeclampsia severa posparto. De manera aleatoria a 21 de ellas se les administró diltiazem vía oral como antihipertensivo y a otras 21 se les administró nifedipino vía oral.

Ambos medicamentos demostraron ser eficaces en el manejo de la hipertensión aguda en la preeclampsia severa posparto: con un descenso promedio de la presión arterial media de  $24.86 \pm 2.76$  mmHg para el diltiazem y de  $15.60 \pm 1.55$  mmHg para el nifedipino con  $p < 0.05$ . Sin embargo, el diltiazem mostró una disminución de la presión arterial estadísticamente significativa comparado con el nifedipino.

El tratamiento con nifedipino mostró mayor cantidad de efectos adversos que el grupo tratado con diltiazem por lo que este trabajo muestra que el diltiazem es una mejor alternativa terapéutica para el manejo de pacientes preeclámpticas en puerperio en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa.



## ABSTRACT

The preeclampsia is one pathology pregnancy of the hypertensive with one major mortality and morbidity 6-10% which self present with countries frecuentencite with ways of development of rust which exist the necessity of study alternate lies therapeutics in the treatment with patients until the date.

The nifedipina in calcium antagonism which have brine outcomes in decades in the treatment of and already with diltiazem share theses characteristics farmacodinamics outcome interesting prove is drugstore in the group the with preeclampsia patients in the immediate puerperium by it the objective of is study was:

The objective was to compare the effectiveness to descent of median blood pressure of 17 mmHg by diltiazem or nifedipina. Study design was prospective, comparative, longitudinal, randomized clinical trial. It was carried out at Hospital de la Mujer S.Sa D.,F. The patients were women with in the puerperium severe preeclampsia. At random 22 of the patients were administred oral diltiazem as antihypertensive and to 22 of them nifedipine was administred by oral via.

Both medications demonstrated effectiveness in the treatment of severe hypertension in the puerperium preeclampsia; with an average descent of median blood pressure of  $24.86 \pm 2.76$  mmHg for the diltiazem and  $15.60 \pm 1.55$  mmHg. for the nifedipina with  $p < 0.05$  without embargo the diltiazem evince on descent the blood pressure with statistics significant compare with the nifedipina.

The treatment with nifedipina evidence major amount the effects adverse which the group treaty with diltiazem for the with is study evince which the diltiazem is one best therapeutics alternative for the manage of patients in the puerperium patients in the UCIA the Hospital de la Mujer S.Sa.



## 1. Introducción

La hipertensión en el embarazo es un conjunto de enfermedades de etiología variada que representa la complicación médica más frecuente de la gestación.<sup>1-4</sup> De todos ellos la preeclampsia-eclampsia constituyen aproximadamente el 70% el otro 30% está representado por la hipertensión arterial crónica primaria o secundaria.<sup>3-8</sup>

La hipertensión en el embarazo se define como la elevación de la presión arterial sistémica  $\geq 140$  mmHg en la presión arterial sistólica e  $\geq 90$  mmHg en la presión arterial diastólica en dos ocasiones distintas con un intervalo de 6 horas o más.<sup>9-10</sup>

La presión arterial media sistémica (PAM) representa la fuerza de conducción del flujo sanguíneo a través del sistema cardiovascular (presión de perfusión) y es un parámetro especialmente útil para este diagnóstico y se obtiene mediante la suma de 2 presiones diastólicas más una presión sistólica dividida entre 3. La PAM es útil sobre todo en casos donde existe hipertensión sistólica o hipertensión diastólica.<sup>11-12</sup>

Tomando en consideración a la PAM el diagnóstico de hipertensión arterial durante el embarazo se establece cuando existe cualquiera de las siguientes condiciones:<sup>13</sup>

- Elevación de la PAM de 20 mmHg. o más sobre las cifras previas durante el primer trimestre de embarazo.
- Elevación de la PAM  $\geq 90$  mmHg en el segundo trimestre.
- Una cifra absoluta de PAM  $\geq 105$  mmHg o más en dos ocasiones con un mínimo de 6 horas de diferencia entre uno y otro.

A través de los años han existido diversas definiciones y clasificaciones las que han obedecido a la interpretación de manera distinta a las observaciones científicas, clínicas y epidemiológicas de este grupo de pacientes.<sup>14-15</sup> Sin embargo, a partir de Enero del año 2002, los criterios creados en el 2000 por la National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP)

han sido adoptados por diversos países y por el Colegio Americano de Gineco-Obstetras. (ACOG), dando la siguiente clasificación como se observa en la tabla I: <sup>13</sup>

**Tabla I** Clasificación de los estados hipertensivos durante el embarazo

<b><i>Hipertensión gestacional</i></b>	Hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg después de la semana 20 gestación en ausencia de proteínuria. Si la paciente no desarrolla preeclampsia y se normaliza la presión arterial luego de la resolución del embarazo puede definirse como hipertensión transitoria. En caso de persistir con hipertensión posterior a las 12 semanas del parto puede clasificarse como hipertensión crónica. Su frecuencia es de 6 a 17% en las pacientes nulíparas y de 2 a 4% en las pacientes multíparas.
<b><i>Preeclampsia-Eclampsia</i></b>	Síndrome multisistémico de severidad variable específico del embarazo, caracterizado por una reducción de la perfusión sistémica generada por vaso espasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg acompañada de proteínuria, es frecuente que además se presente cefalea, acúfenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y/o alteraciones de laboratorio. En casos de embarazo múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional o hidrops puede presentarse antes de las 20 semanas.
<b><i>Preeclampsia agregada a hipertensión crónica</i></b>	Ocurre cuando en pacientes con hipertensión conocida antes de la gestación, se agregan datos del síndrome de preeclampsia después de la semana 20 del embarazo, Su frecuencia es del 25%.
<b><i>Hipertensión crónica</i></b>	Presencia de hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg antes de las 20 semanas de gestación o la que persiste después de 12 semanas posteriores al nacimiento. Su frecuencia es del 1 al 5% del total de embarazos, de estas más del 95% son hipertensión esencial y solo el 2% es secundaria. La principal causa de hipertensión crónica es secundaria a enfermedad renal.

## 1.2. La hipertensión en el embarazo y preeclampsia (PE):

Se calcula que a nivel mundial nace un promedio de 136 millones de niños anualmente<sup>16</sup> y los casos de muerte materna se estiman en 582 000, con una razón de 400 defunciones maternas por 100 000 nacidos vivos,<sup>17-18</sup> sin embargo, la mortalidad materna presenta una distribución irregular en las diferentes zonas del mundo, en los países desarrollados se presenta del 1 al 13% y el resto en los países en vías de desarrollo<sup>17, 19-20</sup> ejemplo: en los países africanos las razones de mortalidad materna son de 830 por 100 000 nacimientos comparado con los europeos que son de 24 por 100 000 nacimientos.<sup>17-18, 21</sup>

La mortalidad materna es uno de los problemas de salud y es ocasionada principalmente por causas **directas**, estas, son debidas a complicaciones del embarazo y el parto, o a intervenciones, omisiones, tratamientos incorrectos o acontecimientos derivados de dichas complicaciones, incluidas las de los abortos,<sup>17, 22-23</sup> las principales causas directas, fueron: las hemorragias, las infecciones y los trastornos hipertensivos del embarazo; estos últimos se consideran a nivel mundial como causas del 12% al 25% del total de defunciones<sup>18-21</sup> y de éstas, del 11 al 17% se producen durante el parto y el 50 al 71% durante el puerperio, ocurriendo a menudo de forma súbita e imprevisible.<sup>21, 24</sup> La primera semana es la de mayor riesgo. Aproximadamente el 45% de las defunciones maternas puerperales se producen durante las primeras 24 horas, y más de las dos terceras partes durante la primera semana.<sup>19, 21-22, 24</sup>

Por su parte, la OMS estima que existen anualmente más de 166 mil muertes por PEE. Su incidencia es del 5 al 10% de los embarazos a nivel mundial, pero la mortalidad es de 5 a 9 veces mayor en los países en vía de desarrollo.<sup>13, 17, 25</sup> En el 2006 los desordenes hipertensivos del embarazo, fueron la segunda causa de muerte, principalmente en América latina y el Caribe, siendo la PEE la más común con el 25% de la muertes.<sup>21, 25-26</sup> En el mismo año, se refiere que en Latinoamérica, la morbilidad perinatal por PEE, es de 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33% en las mujeres adolescentes (menores de 20 años) donde la tasa de defunción materna pueden ser hasta el triple de la correspondiente a las de 20 a 24 años.<sup>20, 27-28</sup>

Así, a nivel mundial, la tasa de PE se incremento 40% en el periodo entre 1990 y 1999.<sup>29</sup>  
<sup>25, 30</sup> Actualmente la PE se presenta en un 5 a 10% de los embarazos,<sup>6, 13, 19, 31</sup> la eclampsia en un 0.05 a 0.10%, estos datos se ven agravados por su participación en la mortalidad neonatal por prematuridad (15%), bajo peso al nacimiento y en algunas regiones, condiciona hasta 40% de los partos prematuros iatrogénicos.<sup>6, 13, 19, 28, 32</sup> En países donde el control prenatal no es adecuado, la preeclampsia-eclampsia explica el 40-80% de las muertes maternas, estimándose un total de 50,000 por año.<sup>19, 22, 33</sup>

En México según la Organización Mundial de la salud considera la mortalidad materna en cifras intermedias, dentro de las causas de morbilidad y egresos hospitalarios, de 1998 al 2005, el primer lugar lo ocupó el embarazo, parto y puerperio.<sup>26</sup>

La complicación más frecuente del embarazo es la PE que representa hasta el 30% de los casos y es la principal causa de muerte materna,<sup>25, 34</sup> con una incidencia de 47.3 por cada 1000 nacimientos, siendo además la primera causa de ingreso de pacientes embarazadas a las Unidades de Terapia Intensiva.<sup>26</sup>

En el Hospital de la Mujer SSa del Distrito Federal México la Terapia Intensiva tuvo un total de ingresos en el 2008 de 342 casos de los cuales fueron por preeclampsia severa 242 casos que corresponde al 70.7% y de eclampsia 15 casos que corresponde al 4.3% del total de los ingresos de muerte, con una mortalidad general de 11 casos que corresponde al 3.2%.

Dada la severidad de esta patología se han encaminado una gran cantidad de esfuerzos para intentar explicar su fisiopatología proponiendo diversas hipótesis para explicar su etiología, la que, sin embargo, aún permanece desconocida, no obstante se sugiere que posee una base genética e inmunológica que resulta en un trastorno multisistémico caracterizado por hipertensión, proteinuria y anomalías en la coagulación y/o en la función hepática.<sup>35-13, 36</sup>

La preeclampsia es un 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 primeras 6 semanas después de

este.<sup>13, 35, 37</sup> El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial  $\geq 140/90$  mmHg acompañada de proteinuria, es frecuente que además se presente: cefalea, acúfenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y / o alteraciones de laboratorio.<sup>35, 38-39</sup>

De acuerdo de la National High Blood Pressure Education Program Working Group, la preeclampsia severa se diagnostica con la presencia de uno o más de los siguientes criterios de severidad que a continuación se mencionan:

- Presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y diastólica  $\geq 110$  mmHg.
- Proteinuria mayor a 2 gramos en una recolección de orina de 24 horas.
- Creatinina sérica mayor o igual a 1.2 mg /dl.
- Dolor en epigastrio, hepatalgia.
- Disminución en la cuenta plaquetaria  $\leq 100,000$  células por mm<sup>3</sup>, que es evidencia de anemia microangiopática aunado a la elevación significativa de la deshidrogenasa láctica.
- Elevación de las enzimas hepáticas.
- Cefalea intensa y trastornos visuales.

La ACOG en el año 2002<sup>40</sup> aceptó las definiciones publicadas por el NHBPEP, sin embargo, modificó los criterios de severidad en preeclampsia como se observa la siguiente tabla II.<sup>41</sup>

**Tabla II** Criterios para preeclampsia severa de acuerdo a los dos grupos que rigen actualmente

<b>NHBPEP año 2000</b>	<b>ACOG año 2002</b>
1.Presión arterial $\geq$ 160/110 mmHg.	1.Presión arterial $\geq$ 160/110 mmHg.
2.Proteínuria $\geq$ 2g/24h.	2.Proteínuria $\geq$ 5g/24h.
3.Creatinina sérica de 1.2 mg/dl.	3.Oliguria 500 ml en 24 h
4.Cuenta de plaquetas < a 100 000 cel./mm <sup>3</sup> o evidencia de anemia microangiopática y/o elevación de DHL.	4.Cuenta de plaquetas < a 100 000 cel./mm <sup>3</sup> o evidencia de anemia microangiopática y/o elevación de DHL.
5.Elevación de la actividad de enzimas hepáticas una o ambas.	5.Elevación de la actividad de enzimas hepáticas una o ambas.
6.Cefalea persistente, síntomas visuales o dolor en el epigastrio.	6.Cefalea persistente, síntomas visuales o dolor en el epigastrio.
7.No se menciona.	7.Restricción del crecimiento intrauterino.
8.No se menciona.	8.Edema pulmonar o cianosis.

Esta clasificación tiene como objetivo realizar un diagnóstico temprano del síndrome y evitar la progresión a las complicaciones de la enfermedad.

## 2. Antecedentes.

### 2.1. Preeclampsia.

En la fisiopatología de la preeclampsia están involucrados una multitud de mecanismos y hasta la fecha no se ha podido dilucidar cual de ellos es determinante para el padecimiento de la enfermedad, pero es necesario mencionarlos de forma breve para poder crear un esquema mental de lo complejo del padecimiento y con ello lo difícil del tratamiento.

Actualmente la preeclampsia es considerada como un síndrome inflamatorio sistémico y metabólico debido a que comparte aspectos fisiopatológicos y morfológicos a nivel vascular con la aterosclerosis prematura y la enfermedad arterial coronaria.<sup>35, 42</sup>  
43-37, 44

La preeclampsia se caracteriza por una invasión anormalmente superficial del citotrofoblasto en las arterias espirales durante la placentación, conservación del tejido de músculo elástico de éstas sin cambios en los segmentos miometriales, los cuales permanecen anatómicamente intactos por lo que no se dilatan, además conservan su capacidad de respuesta a diferentes agentes vasopresores como a angiotensina, y al sistema adrenérgico,<sup>45</sup> con lo que pareciera que existe una ampliación de la actividad simpática, con elevación de las resistencias vasculares sistémicas.<sup>46-47</sup>

Otras alteraciones son: la disfunción endotelial en la que se ha evidenciado un estado de estrés oxidativo, la disminución en la actividad de la sintetasa del óxido nítrico endotelial, mayor expresión de marcadores de daño endotelial, activación de la cascada de la coagulación e incremento de la agregación plaquetaria, un aumento en las concentraciones de homocisteína circulante, dislipidemia, aunado al el desequilibrio entre los eicosanoides vasodilatadores y vasoconstrictores, origina una menor perfusión del espacio intervelloso.<sup>48-51</sup>

La causa exacta de esta disfunción se desconoce, pero para explicarla existen algunas teorías como las que se mencionan a continuación:

## 2.2. Teorías de la fisiopatología de la preeclampsia.

### 2.2.1. Teoría de la Placentación Anormal.

Teoría sustentada en la participación de la placenta debido a que la Preeclampsia solo sucede en presencia de ella, incluso en los casos que no existe feto (embarazo molar); otra evidencia de este efecto es que la enfermedad remite en cuanto se retira la placenta al nacimiento.<sup>52-53-54-55</sup>

En el embarazo normal las arterias espirales son transformadas en vasos de baja resistencia por medio de la sustitución de los elementos musculares y endoteliales por el trofoblasto.<sup>56</sup>

La placenta se desarrolla a partir de trofoblasto el cual se diferencia en 2 tipos citotrofoblasto y sinciotrofoblasto,<sup>47-54</sup> y este último es el responsable de la invasión de la decidua. La primera ola de migración trofoblástica ocurre entre las semanas 10 y 16, cuando se sustituye la capa endotelial. Una segunda oleada ocurre entre las semanas 16 y 22, cuando se extiende a la capa muscular e inervación adrenérgica de dichas arterias, todo lo cual conduce a una vasodilatación e incapacidad para la vasoconstricción (sistema placentario de alta capacidad y baja resistencia).<sup>57-58</sup>

En la preeclampsia la invasión del trofoblasto y la remodelación vascular en la segunda oleada son deficientes y las arterias espirales solo alcanzan 40% del diámetro observado en el embarazo normal,<sup>59</sup> además permite la conservación de terminaciones nerviosas en las arteriolas, las consecuencias fisiológicas son el incremento de las resistencias vasculares útero placentarias (sistema de baja capacidad y alta resistencia), con un estado de hipoperfusión placentaria crónica y sostenida e isquemia así como escasa perfusión.<sup>59-62, 60</sup>

Existen también situaciones donde el ambiente materno no permite la normal invasión del trofoblasto, como la diabetes, lupus eritematoso sistémico y la obesidad, siendo factores predisponentes para desarrollar preeclampsia.<sup>61-63 61, 63</sup>

## 2.2.2. Factores angiogénicos en el desarrollo de la preeclampsia.

Los principales factores de crecimiento angiogénico de la placenta son:<sup>64-66</sup>

El Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y proteínas de la familia de la angiopoyetina (ANG).<sup>64, 67</sup>

VEGF. Es una proteína homodimérica que actúa en las células endoteliales, es un potente agente mitógeno en las células endoteliales la micro y macrovasculares de arterias, venas y vasos linfáticos, incrementa la permeabilidad vascular, promueve la vasculogénesis, la angiogénesis e induce la expresión de activadores del plasminógeno como la urocinasa y el factor tisular, la expresión del VEGF disminuye conforme avanza el embarazo e incrementa en situaciones de hipoxia.<sup>64, 66, 68-69</sup>

El PIGF es una proteína que se expresa solo en el trofoblasto vellosos y en la túnica media de algunos vasos de mediano calibre, sus efectos son dependientes de su unión al receptor VEGFR-1.<sup>64, 69-70</sup>

El FGF estimula la proliferación de las arterias espirales uterinas y de las arterias fetales placentarias.<sup>64, 71</sup>

Las angiopoyetinas (ANG-1 y ANG-2), la ANG-1 tiene actividad mitógena débil, causa la maduración de células endoteliales y estabilización tisular. El ANG-2 es el antagonista natural de ANG-1, en las células endoteliales, inhibe la estabilización y la maduración vascular, lo que permite mayor plasticidad endotelial.<sup>70, 72-66, 71, 73</sup>

Los principales receptores de celulares involucrados en el inicio de la traducción de señales en respuesta al estímulo de VEGF son la familia de tirosin cinasa, estos son VEGFR-1 ó Flt-1 los cuales tiene el papel de regulador negativo<sup>73</sup>. VEGFR-2 ó KDR tiene la mayor participación en los efectos de crecimiento y permeabilidad mediados por VEGF y VEGF-3, ó Flt-3 importante durante el desarrollo vascular, principalmente se expresa en los vasos linfáticos. La forma soluble del Flt-1 cuya acción es inhibir los efectos de VEGF por lo que se considera una proteína antiangiogénica.<sup>64, 69, 74</sup>

La endoglina (CD105) es un co-receptor celular para el factor de crecimiento tumoral-beta que se encuentra en trofoblasto y en células endoteliales, su acción principal es de promover angiogénesis, diferenciación endotelial y regulación de óxido nítrico, la forma soluble de la endoglina (sENG) tiene propiedades antiangiogénicas potentes.<sup>73, 75-72, 76</sup>

Se ha demostrado que sFlt-1 se encuentra elevado en el suero y la placenta de mujeres con preeclampsia, esta proteína se une al receptor del VEGF y del PlGF, lo que conduce a disfunción endotelial,<sup>73, 77-78</sup> y disminuye rápidamente después del parto.<sup>73, 77</sup> La sENG causa aumento de la permeabilidad vascular e hipertensión arterial, por lo que la preeclampsia esta relacionada con el desequilibrio entre proteínas angiogénicas y antiangiogénicas que se presenta desde el inicio del embarazo.<sup>77, 79</sup>

Se encuentra bien establecido que la hipoxia estimula la producción de VEGF, la preeclampsia que es una condición convencionalmente conocida como un estado de hipoxia puede ser asociada con el incremento en la expresión de VEGF.<sup>64-65, 71</sup>

La importancia inmediata de éstos factores de crecimiento es su implicación durante la identificación temprana de la preeclampsia debido a que las concentraciones del VEGF se encuentran elevadas desde las 28 semanas en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia, éstos hallazgos sugieren que las concentraciones de VEGF en el embarazo antes del establecimiento del cuadro clínico de la preeclampsia puede ser útil como una prueba predictiva.<sup>43, 65, 70-71</sup>

### **2.2.3. Teoría génica.**

El patrón de herencia hasta el momento es poco claro, se ha determinado una incidencia alta de preeclampsia entre hermana y madres.<sup>80-81</sup>

La naturaleza multifacética de la preeclampsia dificulta la determinación de un genotipo exacto, por lo cual es necesario un análisis extenso y cuidadoso. Los resultados de los estudios de mapeo y pedigrí plantean la participación de genes localizados en los cromosomas 1, 3, 4, 9, y 18.<sup>82-83-80, 84-85</sup>



De acuerdo con la complejidad de la fisiopatología de la preeclampsia la lista de genes candidatos es extensa, por lo cual es conveniente analizarlos en grupos de acuerdo con los factores que participan en la etiología de la preeclampsia, los genes propuestos son en el control de presión arterial, la remodelación vascular y placentación que pueden estar relacionados con la isquemia placentaria, los genes expresados en las células endoteliales pueden contribuir al estrés oxidativo,<sup>49</sup> disfunción endotelial y mecanismo de la trombosis.<sup>82, 84, 86-88-85-85</sup>

Los genes que participan en la regulación de la presión arterial y que han sido relacionados con la preeclampsia son el angiotensinógeno (AGT).<sup>89-90</sup> Una variante molecular del gen AGT está vinculado con la hipertensión arterial esencial.<sup>89</sup> Esta variante consiste en la sustitución de una treonina por una metionina en el residuo 235 del exón 2.<sup>90</sup>

También se han realizado estudios con el objeto de encontrar una relación de este polimorfismo con la preeclampsia. Morgan y col. llevaron a cabo un estudio donde no se encontró ningún vínculo entre el polimorfismo Thr 235 y la preeclampsia.<sup>90</sup>

En Japón, Kobashi y col. buscaron vínculos entre la preeclampsia, varios factores de riesgo y la mutación T235 del AGT. Los investigadores encontraron que el polimorfismo se asocia con la preeclampsia, independientemente de los factores de riesgo.<sup>91-83</sup>

En otro estudio Bashford y col. analizaron a mujeres hispanas con preeclampsia y sin preeclampsia para buscar un posible vínculo entre la afección y los polimorfismos T 235 del AGT, cuya frecuencia no fue significativa, y NOS3-A (sintasa del óxido nítrico), el cual mostró una frecuencia significativamente elevada en la preeclampsia.<sup>92-94</sup>

Mutación de Leiden en el factor V (FVL), esta mutación consiste en la sustitución de G por A en la posición 1691 en el exón 10 del gen del factor V de la coagulación, así mismo ha sido identificada como una de las causas de resistencia a la activación de la proteína C, lo cual da como resultado la predisposición a la trombosis.<sup>95-</sup>

96

Durante el embarazo el riesgo de desarrollar trombosis venosa aumenta de una manera significativa, razón por la cual se vincula con preeclampsia severa, desprendimiento de placenta y abortos espontáneos.<sup>97-98-99</sup>

La investigación de las vías inmunitarias y genéticas involucradas en la preeclampsia incluye a los antígenos de histocompatibilidad (HLA); sin embargo, los hallazgos con estos antígenos son contradictorios.<sup>100-101</sup>

#### **2.2.4. Teoría del estrés oxidativo.**

El estrés oxidativo puede definirse como un desequilibrio entre la producción de radicales libres (oxidantes) y las fuerzas antioxidantes.<sup>113</sup>

La fuente primaria del estrés oxidativo es la reducción del oxígeno en el organismo de y el subsecuente retorno a la oxigenación normal, con la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>102-103</sup>

Este es un fenómeno fisiológico, sin embargo, cuando la concentración de ROS excede la capacidad de neutralización, se provoca un desequilibrio, que favorece la formación de lípidos peroxidados y de ácidos grasos no saturados.<sup>93</sup>

Tanto los ROS como los lípidos peroxidados son tóxicos para las células endoteliales, además que se activan citocinas citotóxicas y proteasas como elastasas que se liberan por la actividad de los neutrófilos. Estas proteasas son capaces de destruir la integridad de las células endoteliales, la membrana vascular y la matriz subendotelial.<sup>104</sup>

Los marcadores de estrés oxidativo, como los isoprostanos y el malondialdehído, están aumentados en el plasma, los vasos sanguíneos y la decidua de mujeres con preeclampsia,<sup>105</sup> y se encuentran disminuidos diferentes antioxidantes endógenos como la superóxido dismutasa que favorece la degradación del óxido nítrico<sup>106-107</sup> hasta peroxinitrito, que es el radical de nitrógeno más reactivo.<sup>106, 108</sup>

Por otra parte los lípidos peroxidados se han implicado en la invasión trofoblástica deficiente.<sup>109</sup> Los estudios in vitro han demostrado los efectos nocivos que el exceso de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas tienen sobre las células y los tejidos, incluidos la toxicidad, la inflamación, la apoptosis y la disfunción de las células endoteliales.<sup>105-106, 110-111</sup>



Los cambios en el metabolismo de los lípidos en la preeclampsia inducen la acumulación de triglicéridos en las células endoteliales, interfiriendo con su función y reduciendo la producción de prostaciclina.<sup>109, 112</sup>

Varios factores ambientales y genéticos pueden afectar el balance prooxidante-antioxidante in vivo.<sup>85, 112</sup>

Con base en el hecho de que las enfermedades más comunes del adulto como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las neoplasias no se heredan como factores mendelianos simples, sino que más bien varios loci confieren “labilidad genética” predisponiendo a los individuos a la enfermedad, puede proponerse que los “genes de la preeclampsia” actúan quizá asociados con factores ambientales adversos como loci de susceptibilidad que disminuyen el umbral de la mujer y predisponen el desarrollo de la patología.<sup>85, 108, 112</sup>

Los organismos aeróbicos que sobreviven en ambientes ricos en oxígeno requieren un sistema de defensa efectivo contra las ROS, las cuales a determinada concentración son fisiológicamente benéficas y están involucradas en mecanismos de señalización.<sup>85, 108, 112</sup>

La teoría del estrés oxidativo en la preeclampsia propone que la interacción de neutrófilos maternos y lípidos susceptibles de oxidación con células placentarias y factores provenientes de la placenta pueden provocar estrés oxidativo con la generación de ROS que favorecen la peroxidación de ácidos grasos no saturados, lo cual finalmente ocasiona disfunción endotelial y sus manifestaciones clínicas.<sup>49, 110, 114</sup>

El estrés oxidativo constituye una causa importante del daño endotelial, ya que tanto las ROS como los lípidos peroxidados afectan la integridad de las células endoteliales, la membrana vascular, y la matriz subendotelial.<sup>49, 114</sup>

Entre las principales enzimas antioxidantes se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GSH-Px). La SOD es tal vez la enzima antioxidante celular más importante relacionada con el riesgo de preeclampsia.<sup>82</sup>



La formación de trombos vellosos con diluciones de éstos dá fenómenos de isquemia /reperfusión lo que incrementa la actividad de la xantina oxidasa la cual a su vez aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y ácido úrico.<sup>82</sup>

La NADPH enzima generadora de grandes cantidades de superóxido en los neutrófilos y células endoteliales sobre todo en las células del trofoblasto.<sup>115</sup>

La peroxidación de lípidos en la placenta se produce en un alto índice lo cual puede inhibir la producción de prostaglandinas y estimular síntesis de tromboxano.<sup>115</sup>

Los radicales libres de oxígeno participan en la fagocitosis , favorecen la síntesis de colágena y prostaglandinas, activan y modifican a las enzimas de las membranas celulares y favorecen la quimiotaxis.<sup>116</sup>

Es interesante especular acerca de la interacción entre factores proangiogénicos (VEFG, PIFG) y factores antiangiogénicos como la dimetil arginina asimétrica (ADMA) sFlt-1 en embarazos tempranos en relación con el riesgo de padecer preeclampsia.<sup>116</sup>

El estrés oxidativo contribuye de manera muy importante en la fisiopatología de la preeclampsia. Este estrés oxidativo inhibe la función de la dimetil-arginina-hidrolasa, lo que hace que aumenten las concentraciones de la dimetil arginina alrededor de la mitad del embarazo y permanece en esa situación hasta el término del embarazo.<sup>108</sup>

### **2.2.5. Teoría de la adaptación inmunológica anormal.**

Las células del trofoblasto que invaden a la decidua son negativas para la expresión de las moléculas del sistema principal de histocompatibilidad, el trofoblasto invasivo expresa una forma atípica como HLA-G que solo se observa en este tipo de células, de esta manera la presencia de dicha glucoproteína actúa como un mecanismo primario de la tolerancia inmunológica materna al embarazo.<sup>101 117</sup>

La activación y lesión endotelial producen moléculas de adhesión celular lo cual incrementa la adhesión y migración de células inflamatorias que también produce destrucción del endotelio.<sup>118 112</sup>

Los niveles de los peróxidos de lípidos y los radicales libres de oxígeno se encuentran elevados en el embarazo normal tanto como los mecanismos oxidantes o

antioxidantes, en la preeclampsia no existe la elevación esperada de los antioxidantes y la activación de leucocitos puede incrementar la liberación de radicales libre y la respuesta inflamatoria, produciendo una gran cantidad de factores de inflamación como:<sup>118</sup>

Factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1, la IL-2 y la elevación de la IL-6 se ha vinculado con la reacción aguda proinflamatoria que incrementa los niveles séricos de ceruloplasmina, componentes del complemento, permeabilidad vascular, activación plaquetaria, alfa1 antitripsina y haptoglobina son diversos mediadores con actividad sistémica inflamatoria que pueden inducir activación y lesión endotelial.<sup>112</sup>

### **2.2.6. Síndrome metabólico: Resistencia a la insulina, hiperlipidemia e hipertensión.**

La resistencia a la insulina, un fenotipo aterogénico a las lipoproteínas y un incremento de la activación inflamatoria parece que contribuye a la disfunción endotelial observada en la preeclampsia.<sup>61, 119</sup>

Las mujeres en el puerperio con una historia de preeclampsia, tiene una sensibilidad a la insulina baja, presión arterial alta,<sup>119-45</sup> disfunción endotelial,<sup>120</sup> así como un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión arterial crónica y enfermedad cardiovascular, característica del fenotipo aterogénico a las lipoproteínas.<sup>121-122</sup>

El riesgo metabólico en mujeres con preeclampsia persiste en puerperio como es sugerido por Chesley, que reporto una elevación del riesgo de diabetes de 2 a 3 veces en pacientes que tuvieron eclampsia.<sup>121-122</sup>

Más recientemente Libby, reportó un incremento en el riesgo (RR 1.40) con el desarrollo diabetes tipo 2 en mujeres con complicaciones hipertensivas del embarazo, con respecto a mujeres sin hipertensión en el embarazo. Por lo tanto, las mujeres con preeclampsia no solo tienen características del síndrome metabólico, si no también poseen más posibilidades de desarrollar las secuelas cardiovasculares y metabólicas de esta condición.<sup>119, 121</sup>

El síndrome metabólico y sus secuelas puede jugar un papel fisiopatológico importante en el desarrollo del síndrome metabólico y sus secuelas, quizá por que es



origen de un número de sustancias incluyendo ácidos grasos libres, adipoquinas, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y activador inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1).<sup>102</sup>

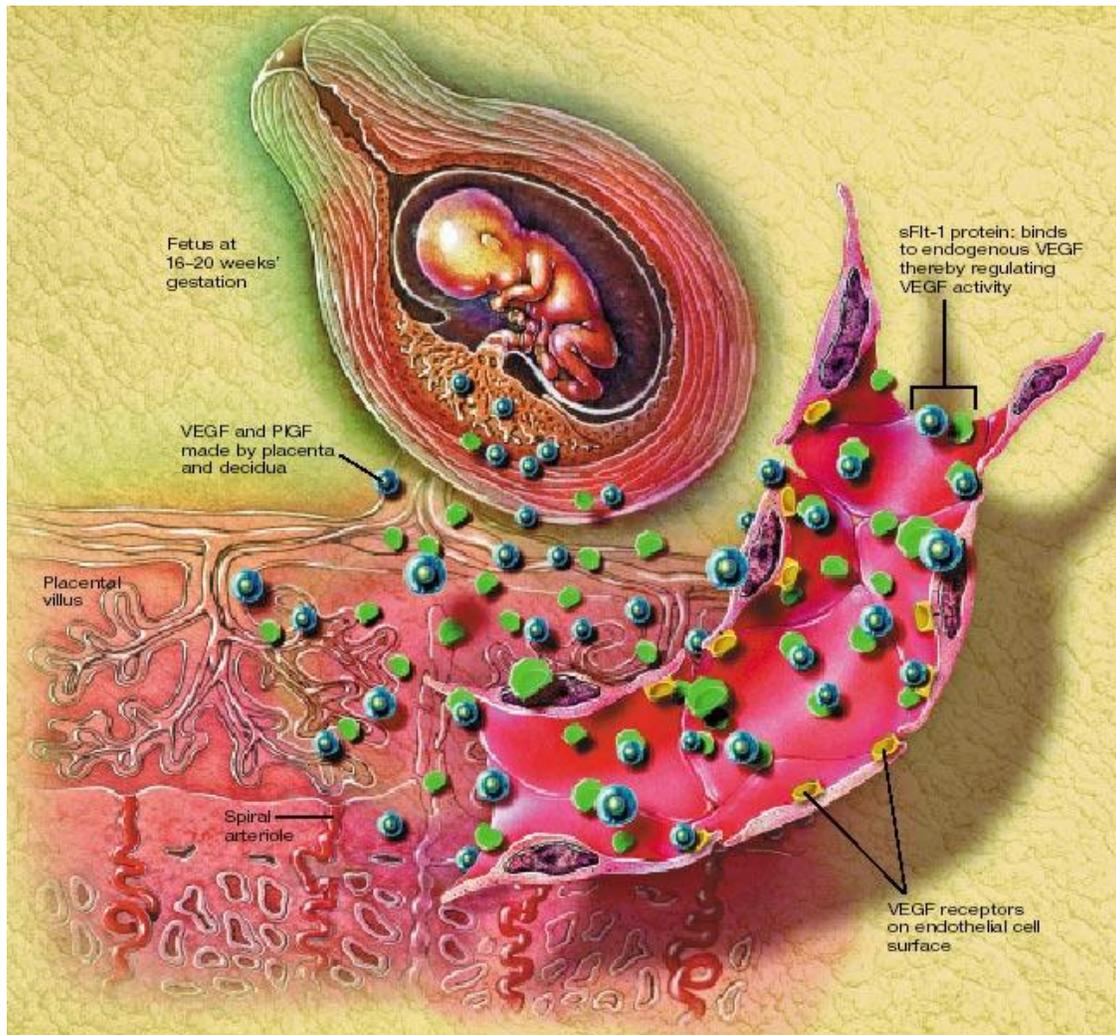
No hay estudios en mujeres con preeclampsia que hayan reportado mediciones de la adiposidad visceral, un número de observaciones son consistentes con este dato, presentando aumento de la grasa intraabdominal.<sup>119, 121</sup>

Las circunferencias de la cintura en el puerperio ha demostrado ser mayor mientras que los niveles de adiponectina son más bajos, mientras que los ácidos grasos libres y los niveles de TNF- alfa y PAI-1 han manifestado ser mucho más altos que en las mujeres controles normotensas.<sup>119, 122</sup>

Las mujeres con historia de preeclampsia tienen muchas características del síndrome metabólico y un elevado riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y metabólicas conforme avanza la edad.<sup>121-122</sup>

Por todo lo anteriormente mencionado el tratamiento y control de la Preeclampsia es sumamente difícil y complejo, pues hasta la fecha no existe un tratamiento que modifique la causa de esta enfermedad, ya que no esta bien identificada, pero dada la gravedad antes expuesta de esta entidad es necesario controlar su evolución para evitar complicaciones, de ahí que el tratamiento está encaminado al manejo de los signos y síntomas que la paciente esté presentando.

**Figura 1:** Principales factores de crecimiento angiogénicos de la placenta (Norwitz E, et al. 2007).



Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PlGF), el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), y las proteínas de la familia de la angiopoyetina (ANG).

**Figura 2:** Fisiopatología de la preeclampsia.



Integración esquemática de lo complejo de la fisiopatología de la preeclampsia con daño a órganos blanco con hipoperfusión a nivel sistémico.

### 2.3. Tratamiento

Una vez diagnosticada la preeclampsia es necesaria la implantación de un tratamiento temprano, el cual puede ser no farmacológico y farmacológico.<sup>36, 123</sup>

El tratamiento oportuno de la preeclampsia severa es una medida central para la obtención de resultados perinatales óptimos. Actualmente está perfectamente consensuado que la resolución del embarazo es la única medida que evita la progresión de la enfermedad.<sup>13, 124-126</sup>

El tratamiento de la preeclampsia severa incluye las siguientes medidas mínimas:<sup>35, 127</sup>

- Identificación del estado hemodinámico de la madre.

- Corrección del déficit del volumen intravascular.
- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Profilaxis de crisis convulsivas.
- Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.

El tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia severa tiene dos vertientes.<sup>124,</sup>

128-129

Por un lado debe tratarse la crisis hipertensiva, la cual puede ser urgencia hipertensiva definida como la elevación de la presión arterial  $\geq 160/110$  mmHg sin evidencia de daño a órgano blanco y cuando ésta existe recibe el nombre de emergencia hipertensiva y se maneja con vasodilatadores intravenosos como la hidralazina, en segundo lugar debe administrarse un esquema de antihipertensivos por vía oral que manteniendo niveles terapéuticos del fármaco antes, durante y posterior a la resolución del embarazo hasta la remisión de la preeclampsia.<sup>127, 130-131</sup>

Es conveniente hacer mención que antes de iniciar el manejo se debe conocer la hemodinamia de la paciente preecláptica considerándose a la hipertensión arterial y las alteraciones cardiovasculares como el proceso fisiopatológico crítico, siendo indispensable la medición de la presión arterial media la cual es producto del gasto cardiaco por la resistencia vascular periférica.<sup>35, 127, 130</sup>

La hemodinamia de la preeclampsia es compleja y han existido controversias pero debido a la reducción del volumen circulante, el aumento del tono vasomotor y el incremento de la respuesta adrenérgica vascular, se genera un estado hemodinámico que produce:<sup>132-134-118</sup>

- Disminución en la presión venosa central y en la presión de oclusión de la arteria pulmonar (presión en cuña). El cual es afectado por la disminución en el volumen circulante.<sup>133, 135</sup>
- Disminución del gasto cardiaco y del volumen latido.<sup>133</sup>
- Incremento de las resistencias vasculares sistémicas. secundarias a vasoconstricción arteriolar debido a descarga adrenérgica incrementado el daño endotelial.<sup>132, 134</sup>

Mabie y Hays midieron el volumen circulante en un grupo de mujeres con embarazos normales siendo de  $2345 \pm 198$  ml/m<sup>2</sup> SC, y de  $1763 \pm 216$  ml/m<sup>2</sup> SC en las preeclámplicas.<sup>136-137</sup>

Respecto a las resistencias periféricas se han reportado en la embarazada sin preeclampsia 1210 dinas en comparación con 2716 dinas en pacientes con preeclampsia.

La presión coloidosmótica en la gestación normal es de 22 mmHg antes del parto y de 17 mmHg en el posparto, mientras que en la preeclampsia es de 17 y 13 mmHg respectivamente.<sup>136-137</sup>

El criterio de Baha M. Sibai (2003) para usar antihipertensivos es “si la presión arterial sistólica es  $\geq 160$  mmHg y/ o diastólicas de  $\geq 110$  mmHg.” la droga de elección es la nifedipina oral (10 mg cada 6 horas) o nifedipina retard (2 veces al día) para mantener la presión arterial por debajo de éstos niveles, siendo de lo ideal 140/90 mmHg por lo que se realizaran medidas preestablecidas:<sup>8, 124, 126</sup>

### **2.3.1. Medidas generales para el uso de antihipertensivos en preeclampsia.**

1.- La paciente con preeclampsia severa debe ser hospitalizada en el servicio de terapia intensiva. Una vez que esté hemodinámicamente compensada, la interrupción del embarazo debe efectuarse de preferencia, en un plazo no mayor de seis horas y debe continuar su manejo ya en el puerperio en dicho servicio hasta su control definitivo y su egreso a piso o a su domicilio.<sup>126, 138-13, 139</sup>

2.- Durante la exploración física es necesario documentar la presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, coloración de piel y tegumentos, presencia de petequias, equimosis, reflejos osteotendinosos, reflejos pupilares, estado de la conciencia, además, exploración de fondo de ojo en busca de edema papilar, adelgazamiento de los vasos retinianos o hemorragias,<sup>13, 39</sup> medir el fondo uterino, tono y presencia de contractilidad. Determinar la frecuencia cardiaca fetal, así como condiciones cervicales y presencia de sangrado vaginal.<sup>139-141</sup>

La condición fetal puede evaluarse con cardiotocografía y ultrasonido para determinar edad gestacional, peso fetal y cantidad de líquido amniótico.<sup>13, 142 139</sup>



Solicitar los siguientes exámenes de laboratorio: BH, plaquetas, TP, TTPa, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, relación albúmina globulina, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 hrs, TGO, TGP, DHL, bilirrubina total.<sup>36, 142 139</sup>

Solicitar estudios de gabinete cuando sean requeridos, solicitar ultrasonido en caso de sospecha de hematoma hepático en una paciente con preeclampsia severa, síndrome de HELLP con epigastralgia, o dolor en barra en cuadrante superior derecho del abdomen.<sup>143</sup> La placa de tórax si hay sospecha de edema pulmonar.<sup>36, 141-142, 144</sup>

Dentro de las medidas generales están incluidos los siguientes puntos: no alimentos por vía oral, reposo en decúbito lateral izquierdo, medición de la presión arterial cada 10 minutos, luego cada hora, mantener las vías aéreas permeables, vena permeable, catéter central para medir PVC horario, instalar sonda vesical de Foley a permanencia para medir diuresis horaria y control de líquidos.<sup>13, 140, 145 146-148</sup>

### **2.3.2. Manejo de Líquidos.**

Está descrito que las pacientes con preeclampsia cursan con disminución del volumen intravascular y hemoconcentración. No existe evidencia clara que la expansión del volumen intravascular sea beneficiosa, y un régimen de restricción de líquidos está asociado con un buen resultado materno. El edema agudo pulmonar es una causa importante de muerte materna y puede ser causado por un manejo inapropiado de líquidos parenterales.<sup>139-140, 149</sup>

Se reporta que el uso elevado de líquidos esta asociado con una mayor mortalidad materna, por lo que una administración cuidadosa y una monitorización del balance de líquidos estrecha son requeridas.<sup>149-150</sup>

Es recomendable el manejo de líquidos con carga rápida de 250ml de soluciones cristaloides (fisiológica, mixta o hartman) para pasar en 10 a 15 min. Continuar con misma solución después, pero a 80 y 125 ml por hora. Efectuar un balance de líquidos cuidadoso, de ingresos y egresos, con medición horaria de diuresis, en especial en el periodo posparto.<sup>139, 149</sup>

La restricción de líquidos es recomendable para reducir el riesgo de sobrecarga de líquidos en el periodo intraparto y puerperio. Es posible emplear soluciones coloides,

sin embargo, durante su uso es conveniente contar con monitorización materna en forma invasiva y utilizarlas de preferencia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>140</sup>

En este caso es necesario contar con dos venas permeables, una para venoclisis, para administración de líquidos, fármacos y aporte calórico y otra para catéter venoso central, para medir presión venosa central y muestras de toma de sangre.<sup>140</sup>

Se indica tratamiento no farmacológico<sup>145, 151</sup> cuando la presión arterial diastólica está en  $\leq 90$  mmHg y tratamiento farmacológico cuando la presión arterial diastólica es  $\geq 110$  mmHg, con las finalidades de:<sup>139-140</sup>

- Evitar convulsiones.
- Evitar accidentes cerebro vascular.
- Lograr la sobrevivencia del feto, tratando de conservar su bienestar y lograr alcanzar o acelerar la madurez pulmonar.
- Efectuar la extracción o expulsión del feto con traumatismo mínimo.

Dada la severidad de esta patología y siendo su etiología aún desconocida se ha propuesto a la interrupción del embarazo como único tratamiento definitivo,<sup>152-13, 44</sup> pero dadas las consecuencias que representa este procedimiento se han creado esquemas de tratamiento que funcionen como paliativos de las distintas complicaciones que se presenten durante el síndrome y de esta forma permitir que el embarazo se prolongue, garantizando la viabilidad del producto y la integridad de la madre.<sup>140, 142</sup>

La primer línea de atención va encaminada principalmente al manejo de la hipertensión y la terapia de líquidos,<sup>145</sup> por lo que a través de los años se han creado diferentes esquemas terapéuticos con este fin.<sup>38, 144</sup>

### **2.3.3. Control de la hipertensión arterial.**

El objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial severa es disminuir la presión para evitar la hemorragia cerebral la insuficiencia cardiaca congestiva, por incremento en la poscarga.<sup>38, 153-154</sup> El 50% de las muertes por preeclampsia-eclampsia



se relaciona con hemorragia cerebral, por eso el tratamiento debe ser intensivo e inmediato y debe iniciarse cuando las cifras sean  $\geq 160/110$  mmHg.<sup>139, 150</sup>

Por tradición la presión diastólica se ha considerado como el marcador para medir la gravedad de la hipertensión, pero ahora se sabe que la presión sistólica puede condicionar la hemorragia cerebral.<sup>151, 155-156</sup>

La meta del tratamiento es disminuir la presión arterial de manera gradual, para evitar la hipotensión arterial (P.A.  $\leq 100/60$ ),<sup>8, 139</sup> por lo que en general se debe disminuir la PAM entre el 15% y el 25% es decir a cifras de presión sistólica 140/90 mmHg, estos valores parecen ser adecuados para evitar la hemorragia cerebral y complicaciones cardiovasculares.<sup>8, 144</sup> así como también disminuir el flujo útero-placentario y comprometer al feto.<sup>8, 142-38, 157</sup>

Existen varios antihipertensivos, el ideal es el que disminuya la presión rápidamente y de manera controlable, no reduzca el gasto cardíaco y no tenga efectos adversos maternos y fetales.<sup>38</sup> Los más utilizados son: labetalol, nifedipino e hidralazina, sin embargo, la hidralazina es asociada a más efectos adversos maternos y fetales.<sup>38, 142, 158</sup>

En este punto hay que considerar que según la clasificación de la FDA para riesgo en el embarazo, todos los antihipertensivos corresponden a una clasificación C. es decir donde existen estudios de toxicidad en animales que demostraron efectos adversos en el feto, pero en mujeres grávidas no se han efectuado estudios bien controlados.<sup>30-159-160</sup>

Por lo que dada la toxicidad fetal de los antihipertensivos, de forma especial a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECAS y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II,<sup>161</sup> el uso de la mayoría de ellos se encuentra limitado o proscrito en estas pacientes.<sup>2, 162-163</sup>

El tratamiento esta apoyado en fármacos que se encuentran en la farmacopea desde hace muchos años y que han demostrado poca o nula toxicidad al producto;<sup>160</sup> aunque su eficacia en algunos de los casos no es la adecuada y presentan efectos



adversos para la madre que no se pueden controlar de forma fácil, como la hipotensión ortostática.<sup>145, 163</sup>

En la mayoría de los casos con un buen control de la presión arterial, el embarazo llega a buen término y cuando se presentan complicaciones se implementan tratamientos específicos o en caso necesario se procede a la interrupción de éste.<sup>8</sup> Cabe hacer la aclaración que el alivio de la enfermedad o de las complicaciones no se dá de forma inmediata durante el puerperio por lo que existe la necesidad de continuar con los tratamientos de control o implementar nuevas estrategias terapéuticas, ya que en algunos casos la hipertensión de difícil control se presenta dentro de las primeras 48 horas de puerperio y puede durar hasta 6 días después del embarazo o más.<sup>8, 160, 164 165-167</sup>

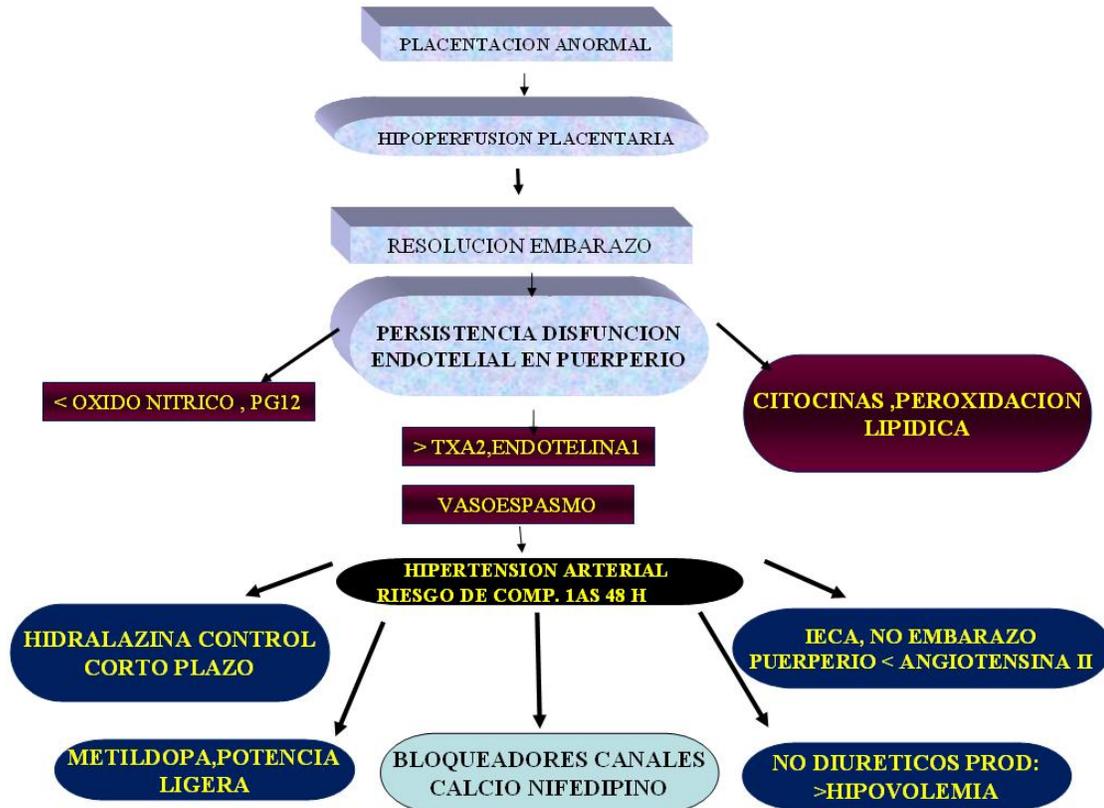
**Tabla III:** Principales antihipertensivos usados durante el embarazo.

Medicamento	Dosis usual	Efectos adversos	Comentarios
<b>Metildopa</b>	250-1500 mg dos veces al día, máximo 3 g/día.	Hipotensión postural, lipotimia, retención de líquidos.	Potencia ligera. Uso común.
<b>Hidralazina</b>	10,20,50,100 mg tres o cuatro veces al día, máximo 400 mg/día.	Cefalalgia, palpitaciones, lupus inducido por fármacos.	Comúnmente usado para control a corto plazo.
<b>Labetalol</b>	100,200 o 300 mg, máximo 2400 mg/día.	Cefalalgia, bloqueo cardíaco, boca seca, temblor.	No usar en asma o insuficiencia cardíaca congestiva. Usar con precaución en diabetes.
<b>Nifedipino</b>	Solo usar nifedipino de larga acción 30-60 mg como inicio, luego 30,60,90 mg. Máximo 120 mg/día.	Cefalalgia, fatiga, mareo, edema periférico, taquicardia, constipación.	Gran efecto para disminuir una presión arterial muy alta.
<b>Felodipino</b>	5-10 mg/día máximo 10 mg dos veces al día.	Igual que nifedipino.	Efecto selectivo sobre músculo liso vascular.
<b>Tiazida</b>	12.5 mg incrementarlo 25 mg diario.	Hipocalemia, hiponatremia, hiperuricemia, retraso de crecimiento intrauterino.	Alteraciones electrolíticas.
<b>Furosemida</b>	20-40 mg/día máximo 160 mg dos veces al día.	Hipocalemia, hiponatremia, hiperuricemia, retraso de crecimiento intrauterino.	Alteraciones electrolíticas.

Fuente: Barrilleaux PS, Martin JN. Hypertensión Therapy During Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002

## 2.4. Preeclampsia y puerperio.

Figura 3: Tratamiento de la preeclampsia durante el puerperio.



Tratamiento de la preeclampsia severa durante el puerperio en sus diferentes modalidades terapéuticas.

Por todo el fundamento fisiopatológico<sup>124</sup> es lógico pensar que al terminar el embarazo la enfermedad y el riesgo desaparecen, sin embargo, durante el puerperio inmediato hay una disminución inicial de la presión arterial, seguido nuevamente del desarrollo de hipertensión durante los primeras horas y en la mayoría de los casos hasta los 6 días posteriores al parto o más.<sup>150, 168-169</sup>

En algunos casos se puede presentar por primera vez, con lo que pueden aparecer complicaciones o alargar la estancia intra-hospitalaria,<sup>169</sup> de ahí que todas las mujeres puérperas con signos y síntomas relacionadas con la preeclampsia severa y las portadoras de dicha patología deben monitorizarse estrechamente considerando los

valores de presión arterial, datos clínicos, manejo de líquidos y diuresis, y en caso de presentarse signos y síntomas de la enfermedad se deben de instalar tratamientos adecuados para el control de ésta.<sup>152, 170-171</sup>

Teniendo en consideración que en este momento el embarazo ya no existe, pero que la fisiología de la paciente todavía no regresa a las condiciones basales previas a éste, permite por un lado aumentar las herramientas farmacológicas ya que no existe riesgo de toxicidad fetal y por el otro la respuesta a estas no siempre va a ser la reportada en la literatura para la población en general.<sup>152, 169, 172</sup>

Barrilleaux PS, Martin JN. habla de estrategias para el control de la hipertensión crónica en el embarazo en el puerperio como se puede observar en la tabla III, pero la preeclampsia severa en el puerperio no es una hipertensión crónica si no la persistencia de la enfermedad con toda la severidad y daño que presenta dicha patología con la complejidad para su manejo y sus complicaciones fatales en muchas ocasiones.<sup>124, 160</sup>

En algunas mujeres con preeclampsia se presenta un descenso de la presión arterial inmediatamente en el puerperio, pero esto es pasajero ya que puede ser debido al tipo de anestesia, así como a la pérdida de líquido amniótico, perdida sanguínea, pero la mayoría continúan con hipertensión arterial severa que persiste desde las primeras horas hasta 6 días o más, siendo lo más crítico en las primeras 48 horas.<sup>8-170-171 124</sup>

Un número menor pueden persistir con hipertensión arterial de 6 semanas hasta 6 meses las cuales deben recibir tratamiento y estar bajo vigilancia médica ya que tienen el riesgo de hacerse hipertensas crónicas así como presentar enfermedad renal.<sup>8-170, 171,175</sup>

En forma general, para el control de la presión arterial existen 5 grupos de fármacos: Diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, los IECAS, los antagonistas de los receptores a angiotensina II (ARA II), y los antagonistas de canales de calcio, de los cuales solo unos cuantos están indicados en el puerperio inmediato:

**Tabla IV:** Estrategias para el control de hipertensión en el puerperio.

Terapia primaria	Fármaco secundario	Tercer fármaco
Hidralazina.	Nifedipina XL/Felodipino.	Labetalol.
IECA.	Bloqueadores de canales de calcio.	Beta bloqueadores.
Nifedipina XL/Felodipino.	Labetalol.	Diurético.

Fuente: Barrilleaux PS, Martin JN. Hipertensión Therapy During Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002; 45:25.

La hidralazina y el alfa metildopa son los antihipertensivos que se usan ampliamente en el mundo para el tratamiento de la preeclampsia<sup>176</sup> y es considerado el tratamiento estándar en algunos países, pero en la práctica clínica durante el posparto y puerperio quirúrgico inmediato no han demostrado ser eficaces.<sup>176-177</sup>

Con el inicio de la preeclampsia desaparecen la insensibilidad a la angiotensina y la noradrenalina, también se ha demostrado una menor síntesis de PGI<sub>2</sub>, que podría provocar caída en la producción de renina y aldosterona por lo que los IECA y los ARA II no son eficaces en el posparto o puerperio inmediato.<sup>124, 177</sup>

Por otro lado considerando que la hipertensión arterial en la preeclampsia severa es causada por un aumento en la resistencia vascular periférica secundario a lesión de las células endoteliales con disminución en la síntesis de prostaciclina con sobreproducción de endotelina y tromboxano A<sub>2</sub>; (ambos vasoconstrictores locales), los calcio antagonistas por su acción sobre las canales de calcio tipo L del músculo liso vascular, son los candidatos ideales para manejar a este tipo de pacientes, dentro de los cuales se encuentra el nifedipino<sup>171, 175</sup> que desde hace más de 15 años se ha establecido como fármaco de elección para el control de la presión arterial en estas pacientes con el siguiente esquema:<sup>145, 171, 178-179</sup>

- Oral (10 mg cada 6 horas) o
- Nifedipina retard (2 veces al día)

Obteniendo buenos resultados en el control de la presión arterial durante el puerperio, manteniendo la presión arterial sistólica <160/110 mmHg, valores aceptados como límites por la National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP), sin embargo, existen medicamentos con menos efectos adversos que el nifedipino ya que este induce hipotensión y taquicardia refleja e intolerancia, motivo por el cual se debe estudiar otras alternativas terapéuticas.<sup>171, 180</sup>

El nifedipino pertenece al grupo químico de las 1,4-dihidropiridinas, sin embargo dentro de este grupo de antagonistas de calcio existen otras dos familias bioquímicas: <sup>171, 178, 180-181</sup>

Bencilalquilaminas cuyo prototipo es el verapamil.

Benzotiazepinas como el diltiazem.

Los antagonistas de canales de calcio del Subtipo L presentan dependencia del uso y dependencia del voltaje, lo que significa que cuantas más veces se abra el canal mayor va a ser el bloqueo, así particularmente para el caso del diltiazem y el verapamil, el bloqueo de  $Ca^{++}$  aumenta marcadamente a frecuencias más rápidas, mientras que el bloqueo de las dihidropiridionas es mucho menos potente.<sup>181-183</sup>

El otro aspecto interesante es la dependencia del voltaje. El potencial de membrana de las células musculares auriculares, ventriculares y de las fibras de Purkinje es de -90mV (en situaciones normales) mientras que en las células de los nodos sinoauriculares, nodo auriculoventricular, en el miocardio isquémico y en el músculo liso vascular es de -60mV lo que les confiere a este grupo de fármacos mayor afinidad por las células de músculo liso vascular y las células nodales, explicando por que son capaces de producir vasoconstricción a concentraciones que apenas modifican la contractilidad miocárdica o la conducción auricular.<sup>180, 183-184</sup>

Si bien el mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora del nifedipino es mucho mayor que la del verapamilo (100 veces) siendo la de éste ligeramente mayor que la del diltiazem (1000 veces menor que la del nifedipino).<sup>184</sup>



La vasodilatación es selectiva para los lechos arteriales afectando muy poco el retorno venoso, mientras que en la clínica los efectos antihipertensores son similares, todos incrementan el flujo coronario, pero en relación a esta potencia, las dihidropiridinas provocan una caída brusca de las resistencias periféricas y de la presión arterial lo que activa el centro vasomotor del troncoencefálico activando al simpático por una vía eferente produciendo una vasoconstricción periférica y un incremento del gasto y frecuencia cardiaca.<sup>183-184</sup>

La activación simpática refleja será tanto más acusada cuanto más bruscas sean las oscilaciones de la presión arterial que lógicamente dependerá de la velocidad de instauración y recuperación del bloqueo de los canales de  $Ca^{++}$ . Por lo que el nifedipino en pacientes durante el puerperio complicados con preeclampsia tiende a causar taquicardia refleja y falla en el control de la presión arterial de algunos casos.<sup>183-184</sup>

Por otro lado los calcio-antagonistas de la familia de las Bencilalquilaminas y las Benzotiazepinas tienen efectos cronotrópicos dromotrópicos e inotrópicos negativos. Estos efectos se ejercen de modo directo sobre el corazón y contrarrestan en parte la activación simpática refleja lo que lleva a que el verapamil y el diltiazem sean capaces de aminorar la velocidad de disparo del marcapasos y enlentecen la conducción auriculoventricular, haciéndolos útiles en el tratamiento de arritmias supraventriculares y les da características cardioprotectoras disminuyendo el consumo de oxígeno<sup>183, 185</sup>

### **2.4.1. Diltiazem**

La Organización Mundial de la Salud los recomienda como agentes de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.<sup>186-187</sup>

El diltiazem fue desarrollado inicialmente en Japón y está disponible en la actualidad en todo el mundo y son los mejores para los pacientes ancianos y de raza negra.<sup>186</sup>

Desde el punto de vista clínico, el diltiazem se emplea para la angina de pecho, hipertensión arterial y arritmias supraventriculares.<sup>187-188</sup> Y solo se encuentran aprobadas en Estados Unidos para su uso vía oral para la angina de pecho e hipertensión arterial y en forma intravenosa para las taquicardias supraventriculares.<sup>189-190-191</sup>

La interacción de estos agentes con el canal del calcio en el tejido normal es dependiente de la frecuencia, de modo que existe mejor acceso hacia los sitios de fijación cuando está “abierto” el poro del canal del calcio. Durante la taquicardia nodal de reentrada, el canal del nodo AV se abre con mayor frecuencia y el fármaco se fija mejor, de aquí que inhiba de manera específica al nodo AV para detener la vía de reentrada. Esta explicación parece válida cuando se considera el sitio de fijación molecular en la parte intermedia del poro del canal.<sup>192-193</sup>

Después de la administración oral, del diltiazem se absorbe en un 90% y solamente el 50% alcanza la circulación sistémica como fármaco inalterado (biodisponibilidad). Su acción se inicia en un plazo de 15 a 30 minutos (vía oral) y se alcanzan concentraciones séricas pico generalmente de 2 a 3 horas después de administrar 50 a 200 ng/ml para obtener los efectos antianginosos y antihipertensivos.<sup>194-196</sup>

El diltiazem se une a proteínas plasmáticas en un 70 a 80%, pero solamente se encuentra entre un 10 a 35% unida a la albúmina. Su vida media es de 3.5 a 9 horas; de aquí que se requiera administración del preparado de acción breve cada seis a ocho horas para lograr un efecto terapéutico sostenido.<sup>186, 195-196</sup>

Diltiazem se metaboliza rápida y casi completamente en el hígado por medio de desacetilación, N-desmetilación y O desmetilación a un metabolito activo y por lo menos 5 metabolitos inactivos.<sup>195</sup> El medicamento y sus metabolitos también sufren conjugación glucurónica y/o sulfatada. El diltiazem se acetila en el hígado hasta deacildiltiazem (40% de la actividad del compuesto originario), que se acumula con el tratamiento crónico.<sup>195, 197-198</sup>

A diferencia de verapamil y nifedipino, solo se excreta 35% del diltiazem por los riñones (65% por el tubo digestivo).<sup>199-200</sup>

La dosis de diltiazem va a depender de la patología, para hipertensión arterial se usa 60 mg cada 8 horas vía oral.<sup>201-203</sup>

Los **efectos Indeseables** en condiciones normales del preparado estándar son escasos y se limitan a cefalalgias, mareos y edema de los tobillos en 6 a 10% de los

pacientes. En el caso de diltiazem a dosis elevadas 360 mg al día puede encontrarse también estreñimiento. Cuando se emplea para la angina o la hipertensión se informa bradicardia y bloqueo AV de primer grado en un 3%.<sup>191, 204</sup>

Diltiazem está contraindicado en depresión preexistente notable del seno o del nodo AV, hipotensión, insuficiencia cardiaca y síndrome de Wolf Parkinson-White. El empleo en la enfermedad nodal puede requerir un marcapaso. Una contraindicación franca es la insuficiencia del VI subsecuente a infarto con fracción de eyección por debajo de 40 por ciento.<sup>194</sup>

No hay suficientes estudios del empleo del diltiazem en mujeres embarazadas, pero se sabe que se distribuye en la leche encontrándose en concentraciones séricas similares a las maternas.<sup>205</sup>

El efecto del diltiazem sobre la concentración sanguínea de digoxina suele ser ligero o insignificante. Tanto la cimetidina como la ranitidina aumentan las concentraciones plasmáticas del deacetildiltiazem en un 60 a 65% respectivamente, la administración concomitante de diltiazem y ciclosporina puede ocasionar aumento en la concentración, así como con la carbamazepina.<sup>191, 206</sup>

La administración de diltiazem más nitratos de acción prolongada puede producir hipotensión excesiva.<sup>207-209</sup>

La dosis letal aguda en humanos no se conoce, sin embargo, se ha reportado que con concentraciones mayores de 800 ng/ml no llegan a producir toxicidad. La DL50 en ratones y ratas es de 415-740 y 560-810 mg/Kg respectivamente.<sup>205</sup>

En un estudio multicéntrico de la Veterans Administration, el diltiazem fue el mejor entre cinco agentes (atenolol, tiacida, doxazocina y captopril) para reducir la presión arterial y tuvo eficacia especial en pacientes ancianos blancos y en pacientes negros.<sup>186</sup>

En otro estudio multicéntrico con casi 300 pacientes, la monoterapia con diltiazem de liberación sostenida 180 mg dos veces al día, redujo la presión arterial diastólica a menos de 90 mmHg en 57% de los pacientes.<sup>210</sup>

La combinación de 360 mg de diltiazem y 50 mg de tiacida todos los días incrementó la concentración sanguínea de glucosa en 13 mg/dl y el colesterol plasmático en 8 mg/dl, de modo que se requiere cuidado en diabéticos, en los cuales debe ser mucho más segura la monoterapia con diltiazem.<sup>210</sup>

El tratamiento con diltiazem para la hipertensión arterial se tolera bien, y funciona adecuadamente cuando se compara con fármacos de otras categorías. La incidencia de efectos indeseables por lo general es baja, y dependerá de la dosis y del estado subyacente del seno o el nodo AV y del miocardio, lo mismo que de cualquier otro tratamiento concomitante posible con bloqueadores beta.<sup>211</sup>

#### **2.4.2. Nifedipino**

El nifedipino oral fue comercializado inicialmente como cápsula de gelatina blanda con 10mg de nifedipino disuelta en una solución hidroalcohólica. Nifedipino es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, cuya principal acción fisiológica es inhibir el ingreso transmembranal de los iones de calcio extracelulares a través de las membranas de las células miocárdicas y de las células del músculo liso vascular, sin cambios en las concentraciones séricas del calcio.<sup>184</sup>

El nifedipino tiene mayor afinidad por los canales del calcio del músculo liso vascular que por los del músculo cardiaco, ya que inhibe su ingreso a través de los canales sensibles de calcio voltaje del tipo-L.<sup>184</sup>

La farmacocinética del nifedipino se ha estudiado principalmente en individuos de raza blanca de poblaciones europeas, pero también existen datos acerca de sujetos sanos de poblaciones norteamericana, mexicana y japonesa.<sup>213, 215 216</sup>

La absorción del nifedipino después de la administración oral es tan alta como del orden de 90%, pero su biodisponibilidad oral oscila entre 43% y 68%, debido a su metabolismo presistémico a metabolitos inactivos. Este efecto de primer paso es principalmente atribuido al citocromo P450 CYP 3A4 localizado dentro de las células hepáticas.<sup>214, 217</sup> por lo que existe una amplia variabilidad interindividual que esta dada por las diferencias en la extensión del efecto de primer paso.<sup>212213-214</sup>



La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) encontrada después de la administración oral de cápsulas de 10 mg de nifedipino oscila entre 40ng/mL hasta 149 ng/mL.<sup>184, 213</sup>

El tiempo necesario para alcanzar el pico máximo (t<sub>max</sub>) oscila entre 30 y 90 minutos.<sup>213,215, 217</sup>

El volumen de distribución promedio en el estado estacionario del nifedipino después de la administración oral en voluntarios sanos es de 1.32 L/kg, y se une en alto porcentaje (92 a 98%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Los dos parámetros se encuentran alterados en los pacientes con cirrosis hepática.<sup>218</sup>

El nifedipino es un derivado sustituido de la 3-fenil-1,4-dihidropiridina susceptible de oxidación térmica, y su grupo nitro en la posición 2 de la estructura fenólica, que hace al compuesto altamente fotosensible. La aromatización de la estructura del anillo dihidropiridínico produce el metabolismo primario piridínico M-O, que representa la ruta metabólica principal. Subsecuentemente, la ruptura del grupo éster produce el metabolito M-I, el cual se excreta en la orina humana en cantidades de 15 a 85% de la dosis administrada. El metabolito M-I puede metabolizarse ulteriormente por medio de hidroxilación del grupo metilo adjunto en la posición 2 y formar el metabolito M II, el cual comprende de 10 a 20 % de la dosis.<sup>219-220 219 218</sup>

Entre 79 y 80 % de una dosis es excretada por los riñones en forma de metabolitos hidrosolubles. El resto es eliminado en las heces. El valor de la vida media del nifedipino es altamente variable, una a dos horas.<sup>215</sup>

La depuración del nifedipino se ha reportado en el rango de 297 a 598 mL/min.<sup>221</sup>

El nifedipino se usa en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, así como secundaria (feocromocitoma, aldosteronismo primario, estenosis de la arterial renal) a la dosis de 10 mg vía oral cada 8 horas y como dosis máxima de 120 mg vía oral en 24 horas..<sup>222</sup>

Contraindicado en el Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, angina inestable, angina postinfarto, embarazo, lactancia e hipersensibilidad.<sup>222</sup>

El nifedipino pasa a la leche materna y no existe suficiente evidencia sobre el efecto del nifedipino sobre el lactante.<sup>223 131</sup>

Aunque existen reportes y estudios que se puede usar en embarazadas.<sup>130</sup>

Las reacciones adversas generalmente son bien toleradas, cefalea, enrojecimiento facial y cutáneo, sensación de calor, palpitaciones, vértigo y edema maleolar raramente se presentan mialgias, disnea, insomnio, parestesias, taquicardia, nerviosismo, prurito, urticaria, exantema y excepcionalmente púrpura. Muy raramente hiperplasia gingival, dolor torácico, extraordinariamente raros en ancianos ginecomastia y reacción colestática.<sup>130-131</sup>

La cimetidina y ranitidina podrían aumentar el efecto antihipertensivo. Lo propio sucede con betabloqueadores hipotensión arterial y posible deterioro de la insuficiencia cardiaca.<sup>224</sup>

La ingestión concomitante de jugo de toronja inhibe el metabolismo oxidativo del nifedipino, resultando en concentraciones plasmáticas aumentadas que pueden causar un efecto hipotensor aumentado.<sup>218, 221, 225</sup>

Furberg y Psaty presentaron los resultados de una meta-análisis que involucró a un poco más de 8000 pacientes que tomaban nifedipino de acción corta (cápsula con 10 mg), en donde se estableció que con el aumento de la dosis de nifedipino se incrementaba el riesgo relativo de muerte. El riesgo absoluto de muerte en pacientes que tomaron 80 mg o más de nifedipino al día fue de 6 %, comparado con 2 a 3 % del grupo control. En este estudio se establece que las dihidropiridinas de acción corta pueden ejercer efectos proisquémicos en los pacientes con aterosclerosis subclínica.

Castañeda-Hernández G et al. 1996 realizó un estudio en voluntarios sanos mexicanos para confirmar la existencia de una variabilidad interétnica en la farmacocinética del nifedipino. Los sujetos mexicanos, como los sudasiáticos, exhiben niveles plasmáticos más altos que en los individuos caucásicos, como resultado de una reducción en la depuración sistémica.

En virtud de que la activación simpática y sus efectos proisquémicos se han propuesto como los mecanismos dañinos del nifedipino, la presentación de acción corta



debe ser usada con cautela o definitivamente evitarse, especialmente en aquellas poblaciones, tales como mexicanos y sudasiáticos, donde sus niveles sanguíneos son más altos que en sujetos caucásicos.<sup>218</sup>

De los reportes del manejo de pacientes pre eclámpticas puérperas en este periodo solo se encuentra el estudio de nifedipino con placebo que realizó Barton J et al. 1990 concluyendo que la administración de nifedipino tiene efectos benéficos sobre la presión arterial durante las primeras 24 horas de posparto.

Por lo que es necesario seguir buscando nuevas alternativas terapéuticas para el control y manejo de estas pacientes en este periodo.



### 3. Justificación.

Actualmente las alternativas terapéuticas documentadas en la literatura mundial para el control de la presión arterial en el puerperio complicado por preeclampsia severa son limitadas, y considerando que el nifedipino se sigue usando de forma rutinaria a pesar de sus efectos adversos buscamos otras alternativas farmacológicas con mayor seguridad y eficacia.

Los calcio-antagonistas principalmente los de la familia de las benzotiazepinas han mostrado su eficacia en la disminución de la presión arterial y considerando que en la literatura el diltiazem controla la presión arterial de una manera uniforme con pocos efectos adversos y que además brinda cardioprotección, efecto benéfico en la hemodinamia de estas pacientes.

Y ya que no existen razones farmacocinéticas, farmacodinámicas o éticas para no usar este fármaco en mujeres puérperas con preeclampsia se justifica realizar estudios clínicos donde se establezca la eficacia del diltiazem en el manejo de esta patología, ya que sería una buena alternativa al tratamiento actual.



## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

- Evaluar la eficacia del diltiazem en el control de la presión arterial en pacientes durante el puerperio complicado con preeclampsia severa.

### **4.2. Objetivos particulares**

- Evaluar el control de la presión arterial media (PAM) en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con diltiazem y nifedipino.
- Evaluar el control de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con diltiazem y nifedipino.
- Medir la frecuencia cardiaca (FC) en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa y tratadas con diltiazem y nifedipino.

### **4.3. Objetivos secundarios**

- Evaluar los episodios de hipotensión e hipertensión del tratamiento de diltiazem y nifedipino en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa.
- Contar los días de estancia intrahospitalaria de pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con diltiazem y nifedipino.



## 5. Hipótesis

El diltiazem es eficaz en el control de la presión arterial de pacientes con preeclampsia severa durante el puerperio.



## **6. Material y Métodos**

### **6.1. Tipo de estudio**

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, longitudinal, comparativo, analítico y prospectivo.

#### **6.1.1. Ubicación temporal y espacial**

Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud, del Distrito Federal Servicio de Terapia Intensiva.

#### **6.1.2. Criterios de selección de la muestra**

##### **6.1.2.1. Criterios de inclusión**

- Consentimiento informado por escrito, firmado.
- Diagnóstico de preeclampsia severa con los siguientes criterios:
- Pacientes con hipertensión arterial  $\geq 160/110$  mmHg.
- Con proteinuria  $\geq 2$ g. en 24 horas.
- Al inicio inmediato del puerperio.

##### **6.1.2.2. Criterios de no inclusión**

- Pacientes con preeclampsia severa que presenten además:
- Hipertensión arterial crónica
- Enfermedad renal o cardiaca.
- Enfermedad de la colágena.
- Otra patología crónica.

##### **6.1.2.3. Criterios de Exclusión**

- Quienes durante el tratamiento presentaron:

- Mujeres que se complicaron con Síndrome de HELLP, Eclampsia, e Insuficiencia Renal Aguda.
- Que requieran de nueva intervención quirúrgica.
- Que presentaran efectos adversos severos atribuibles al medicamento que no puedan controlarse de manera sintomática.

#### **6.1.2.4. Criterios de Eliminación**

- Retiro voluntario del consentimiento informado.

#### **6.1.3. Descripción Operativa del Estudio**

Previa aprobación del proyecto de investigación por el Comité local de Investigación Clínica del Hospital de la Mujer. Todas las pacientes que ingresaron a Terapia Intensiva con diagnóstico de preeclampsia severa en puerperio, fueron invitadas a participar en el estudio previa firma de la carta de consentimiento informado. Las pacientes que aceptaron se asignaron en forma aleatoria mediante tablas de números aleatorios, formando dos grupos (bloques de permutación).

El grupo 1 (grupo de estudio) se administro diltiazem 60 mg cada 8 hrs. vía oral considerándose controlado cuando la presión arterial fue menor a 160/110 e igual o mayor a 120/70 mmHg por 48 horas cuando no se logró se dió tratamiento de rescate.

Grupo 2 (grupo control) se administró nifedipino 10 mg cada 8 horas vía oral y se considero como controlado cuando la presión arterial fue menor a 160/110 e igual o mayor a 120/70 mmHg cuando no se logró se dió tratamiento de rescate.

Tanto el médico investigador como el médico residente encargado del estudio desconocieron que contenía el medicamento 1 y que contenía el 2 mismos que fueron indicados por el jefe del servicio de la UCIA y administrados a las pacientes por un grupo de enfermeras designadas especialmente a dicho estudio las cuales registraron las TA con monitor fijo tipo DASH 4000 Dinamar USA.

Se denomino episodio de hipotensión arterial en nuestro estudio al descenso de la  $PA \leq 120/70$  mmHg por lo que se suspendió la dosis del medicamento y se le administro



carga de 200 ml de solución cristaloide y se administro su medicamento a la siguiente hora siempre y cuando la presión arterial se encontraba por arriba de esos valores de no ser así se continuaba pasando cargas de solución hasta su estabilización.

Cuando presentaron episodios de hipertensión arterial, con TA igual o mayor a 160/110 ambos grupos recibieron el tratamiento común para hipertensión en pacientes con preeclampsia severa. Este régimen consiste en administrar hidralazina intravenosa a dosis de 10 mg cuando la presión arterial sistólica fue mayor a 160 mmHg y diastólica de 110 mmHg. esta dosis puede repetirse cada 20 minutos hasta por 3 ocasiones hasta que la presión arterial sea igual o menor de 160/110 mmHg. Pacientes que no respondieron a tres dosis de hidralazina se excluyeron del estudio y se usó infusión con nitro-prusiato como tratamiento de rescate, y se administró otro medicamento antihipertensivo vía oral

El resto de pacientes se monitorizaron durante las primeras 48 horas de puerperio.

Durante este tiempo se evaluó en las pacientes la (PAM), la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la frecuencia cardiaca cada hora por el personal de enfermería y médico con designación especial para dicho estudio con monitor automático fijo tipo DASH Dinamar USA calibrándose por turno en cubículos especiales.

El manejo de líquidos se calculó a base de solución mixta a 100 ml / hora y se ajusto de acuerdo a mediciones de PVC y resultados de laboratorio, para lo cual se les colocó a las pacientes catéter central y sonda foley.

A las 48 horas terminó el estudio y se continuó tratándose a las pacientes en forma individual.

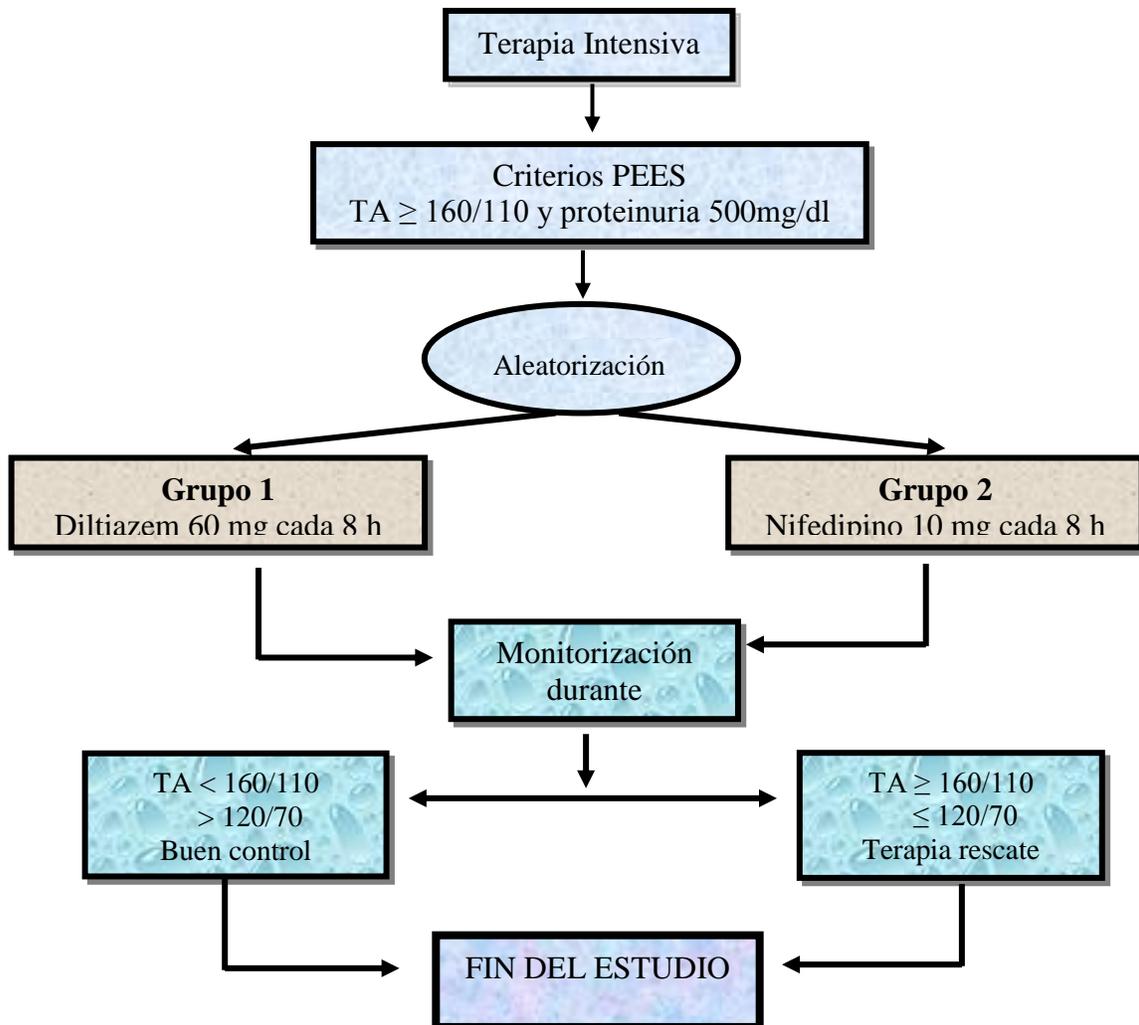
#### **6.1.4. Métodos de laboratorio**

Se les realizaron los siguientes estudios como parte de su diagnóstico de rutina y de este estudio con la finalidad de poder detectar complicaciones y evaluar los criterios

de exclusión: BHC, TP, TPt, EGO, QS, PFH, ES, DCr. en orina de 24 horas, tele de tórax y ECG diario.

## 6.2. Metodología:

Figura 4. Diagrama de flujo del estudio



### 6.3. Tamaño de la muestra

El cálculo de tamaño de muestra se hizo en base a la fórmula de comparación de dos medias (Joseph M<sup>a</sup> Argimon Pallas).

Para el propósito del estudio se consideró al diltiazem como el tratamiento experimental y la nifedipina como el tratamiento control.

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 S^2}{d^2}$$

El cálculo se realizó con un alfa (posibilidad de cometer el error tipo I) de 0.05 y beta (posibilidad de cometer el error tipo II) de 0.20; por lo tanto la potencia de detección (1-beta) es igual a 0.80, se obtuvo el valor de Z de las tablas correspondientes ( Joseph M<sup>a</sup> Argimon Pallas ), siendo el 1.96 para alfa y de 0.842 para beta y tomando como base un estudio piloto con una  $n=10$  entre diltiazem y nifedipina para el control de la hipertensión arterial en preeclampsia severa en puerperio, con una desviación estándar igual a 19 y aceptando como una diferencia no mayor de 17.95 mmHg entre ambos medicamentos.

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 S^2}{d^2}$$

$$Z\alpha \ 0.05 = 1.96$$

$$Z\beta \ 0.20 = 0.842$$

$$S^2 = 19$$

$$d^2 = 17.95 \text{ mmHg}$$

$$n = 17.59$$

*Pérdidas de pacientes 20%*

$n = 21$  pacientes por grupo

## 6.4 Variables

### 6.4.1 Escala de Medición y Definición.operacional.

### 6.4.2 Variable Independientes (PREDICTORA)

#### 6.4.2.1 FÁRMACO DE PRUEBA:

- Diltiazem comprimido de 60 mg cada 8 horas, administrado por vía oral con 100 ml de agua, durante 48 horas.
- Escala de medición: Cualitativa nominal.

#### 6.4.2.2 CONTROL:

- Nifedipino capsulas de 10mg administrado por vía oral con 100 ml cada 8 hrs. durante 48 horas.
- Escala de medición: Cualitativa nominal.

### 6.4.3. Variable Dependientes (DESENLACE)

#### • Presión arterial diastólica.

- *Conceptual:* Es la fuerza remanente en las vías circulatorias cuando el corazón se relaja entre latidos.
- *Operacional:* Se registra el valor obtenido por monitoreo continuo mediante un sistema digital de pantalla fija DASH Dinamar USA, calibrándose por turno.
- *Escala de medición:* Cuantitativa continúa.
- *Unidad de medición:* En mmHg.

#### • Presión arterial sistólica.

- *Conceptual:* Es la fuerza con la que el corazón envía el volumen ventricular izquierdo a la circulación general.
- *Operacional:* Se registra el valor obtenido por monitoreo continuo mediante un sistema digital de pantalla fija DASH Dinamar USA, calibrandose por turno.
- *Escala de medición:* Cuantitativa continúa.
- *Unidad de medición:* mmHg.

- 
- **Presión arterial media.**
  - *Conceptual:* Es la cifra obtenida de la suma de 2 presiones diastólicas más una presión sistólica dividida entre 3.
  - *Operacional:* Se realizó el cálculo de la PAM cada hora y un promedio cada 6 hrs durante 48 horas.
  - *Escala de medición:* Cuantitativa continúa.
  - *Unidad de medición:* mmHg.
- **Frecuencia cardiaca**
  - *Conceptual:* Son las veces que se contrae el corazón por unidad de tiempo, la frecuencia normal en reposo oscila entre 60 y 100 latidos minuto.
  - *Operacional:* Se registra el valor obtenido por monitoreo continuo mediante un sistema digital de pantalla fija DASH Dinamar USA, que fue calibrado por turno.
  - *Escala de medición:* Cuantitativa continúa.
  - *Unidad de medición:* latidos por minuto.
- **Episodios de hipotensión.**
  - *Conceptual:* Es una disminución en la presión arterial durante y después de cada latido cardíaco lo que causa que el corazón, el cerebro y otras partes del cuerpo no reciben suficiente irrigación siendo una disminución significativa mayor a 20 mmHg.
  - *Operacional:* Se registró el valor obtenido por monitoreo continuo mediante un sistema digital de pantalla fija DASH Dinamar USA que fue calibrado por turno.
  - *Escala de medición:* Cuantitativa continúa.
  - *Unidad de medición:* Número de veces en 48 horas

**• Episodios de hipertensión.**

- *Conceptual:* Es una elevación aguda de la presión arterial capaz de llegar a producir alteraciones estructurales y funcionales en diferentes órganos P.A.  $\geq 160/110$  mmHg
- *Operacional:* Se registró el valor obtenido por monitoreo continuo mediante un sistema digital de pantalla fija DASH Dinamar USA que fue calibrado por turno.
- *Escala de medición:* Cuantitativa continua.
- *Unidad de medición:* Número de veces en 48 horas.

**• Días de estancia intrahospitalaria.**

- *Conceptual:* Es el tiempo promedio que permaneció el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Mujer SSA.
- *Operacional:* Se indicó y se registro su egreso en el expediente por médico de turno.
- *Escala de medición:* Cuantitativa continua.
- *Unidad de medición:* Número de días.

**6.5. Análisis estadístico**

Se calculó estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población como promedio, mediana error estándar y porcentaje.

La comparación de los grupos de estudio tanto intragrupos como intergrupos se realizó con estadística analítica con las siguientes pruebas:

Se realizó la prueba de Leven, prueba de U Mann-Whitney.

Se realizo “t” Student para muestras independientes y para muestras relacionadas y ANOVA de una vía.

Se utilizaron los programas estadísticos: SPSS, SIGMA PLOT.

Considerando como significativo  $p < 0.05$ .



## 6.6. Consideraciones éticas

Este estudio cumple con las consideraciones recomendadas a los médicos en la Investigación Biomédica en Seres humanos de la Declaración de Helsinki revisada en Tokio (1989).

Con respecto a la legislación vigente en materia de salud, este proyecto se apega a los artículos 13, 14, 15 y 16 de la Ley General de Salud.

En cuanto al artículo 17, se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo.

Se apega a las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas.

Se le explicó de forma adecuada al paciente y sus familiares en que consistió el estudio y se recabaron las firmas de Consentimiento Informado en un formato especial.

Se contemplaron las medidas de tratamiento, control y de rescate.

## 6.7. Equipo y recursos

**Personal:** Médicos y enfermeras (Residente y enfermera designada a dicho estudio).

**Equipamiento:** Monitor fijo tipo DASH 4000 Dinamar USA, cánulas, jeringas, y medicamentos.

**Lugar:** Terapia intensiva.

**Soporte y servicios externos:** Laboratorio de análisis clínicos.

**Material reactivos:** Laboratorio rutina.

**Necesidad de apoyo financiero:** No.

## 7. Resultados.

En el estudio participaron 42 pacientes, las cuales fueron asignadas a los grupos de estudio mediante aleatorización.

### Grupo de pacientes tratadas con Diltiazem (Intervención)

El grupo 1 estuvo constituido por 21 pacientes con preeclampsia con una edad materna promedio de  $21.62 \pm 1.48$  años, con edad gestacional promedio de  $36.45 \pm 0.76$  semanas, siendo primigestas 16 (76.2%), y la resolución del embarazo en este grupo fue por cesárea el 95.2% (20 pacientes).

### Grupo de pacientes tratadas con Nifedipino (grupo control)

El grupo 2 estuvo formado por 21 pacientes con preeclampsia con edad materna promedio de  $23.24 \pm 1.36$  años, y edad gestacional de  $36.46 \pm 0.47$  semanas, siendo primigestas 13 (61.9%), la resolución del embarazo fue por cesáreas en el 100% de casos (21 pacientes).

Al comparar los promedios de las características anteriormente mencionadas de la población en este estudio mediante una t de Student para muestras independientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas, como se observa en la tabla V. ( $t=0.011$ ,  $gl=40$ ,  $p>0.05$ )

**TABLA V. Promedios de los datos demográficos de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa.**

Característica	Grupo Diltiazem	Grupo Nifedipino	Valor de p
n=21	Media e.e	Media e.e	
Edad materna (años)	$21.62 \pm 1.48$	$23.24 \pm 1.36$	0.427
Edad gestacional (semanas)	$36.45 \pm 0.76$	$36.46 \pm 0.47$	0.992
	Mediana	Mediana	
Primigestas	16 (76.2%)	13 (61.9%)	0.32
Cesáreas	20 (95.2%)	21 (100%)	0.31

$t=0.011$ ,  $gl=40$ ,  $p>0.05$

## Exámenes de laboratorio

La creatinina sérica en el grupo de diltiazem fue de  $0.866 \pm 0.05$  mg/dl y para el grupo de nifedipino el promedio fue de  $0.843 \pm 0.03$  mg/dl, ( $t=0.38$ ,  $gl=40$ ,  $p>0.05$ ).

En el grupo de diltiazem la TGO sérica promedio fue de  $29.90 \pm 2.26$  mg/dl y para el grupo de nifedipino el promedio fue de  $29.38 \pm 1.60$  mg/dl, ( $t=0.18$ ,  $gl=40$ ,  $p>0.05$ ).

Por último para el grupo de diltiazem la TGP sérica promedio fue de  $20.90 \pm 2.59$  mg/dl y para el grupo de nifedipino el promedio fue de  $20.66 \pm 1.92$  mg/dl, ( $t=0.07$ ,  $gl=40$ ,  $p>0.05$ ).

Como podemos observar en éstos datos no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, como se observa en la tabla VI.

**TABLA VI. Promedio de los resultados de los exámenes de laboratorio que se realizaron a las pacientes púerperas con preeclampsia tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

Variable	Grupo Diltiazem mg/dl	Grupo Nifedipino mg/dl	Valor de p
Cr.	$0.866 \pm 0.22$	$0.843 \pm 0.15$	0.704*
T G O	$29.90 \pm 10.35$	$29.38 \pm 7.34$	0.851*
T G P	$20.90 \pm 11.89$	$20.66 \pm 8.83$	0.940*

\* $P>0.05$

### Presión arterial media (PAM)

La PAM del grupo de pacientes tratadas con diltiazem al tiempo cero, fué de  $126.71 \pm 1.98$  mmHg y a las 48 horas fue de  $99.66 \pm 1.87$  mmHg, mientras que con el grupo tratado con nifedipino la PAM al tiempo 0 horas fue de  $125.32 \pm 1.91$  mmHg y a las 48 horas fue de  $109.45 \pm 1.30$  mmHg.

En estos resultados se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas en la PAM entre los dos grupos al inicio del tratamiento mientras que a las 48 horas en ambos grupos existen diferencias estadísticamente significativas entre las 0 y las 48hrs. Por otro lado también se presentan diferencias significativas a las 48 hrs



entre el grupo tratado con diltiazem y el grupo tratado con nifedipino. ( $t=-4.27$ ,  $gl=40$ ,  $p<0.05$ ) como se observa en la tabla VII y VIII.

#### Presión arterial sistólica

El promedio de la presión arterial sistólica en el tiempo cero en el Grupo 1 fue  $156.19\pm 2.97$  y a las 48 horas de  $135.66\pm 2.37$  mmHg.

En el grupo 2 el promedio de la presión arterial sistólica a las 0 horas fué de  $158.29\pm 3.05$  y a las 48 horas de  $149.28\pm 1.78$  mmHg; observándose de forma similar al de PAM que al inicio del tratamiento no existen diferencias en este parámetro; en ambos grupos de tratamiento se reducen la presión sistólica y al final del periodo de estudio existen diferencias estadísticamente significativas de forma intra grupal como e inter grupo, ( $t=-4.58$ ,  $gl=40$ ,  $p<0.05$ ) como se puede observar en las tabla VII y VIII.

#### Presión arterial diastólica

El promedio del registro de la presión arterial diastólica al inicio del estudio (tiempo 0 horas) tanto en el grupo 1 de intervención como del grupo 2 de control fué de  $112.62\pm 1.19$  mmHg y  $111.19\pm 1.66$  mmHg sin encontrar diferencias estadísticas en su análisis. Mientras que a las 48 horas los resultados encontrados fueron: grupo 1  $81.55\pm 1.84$  mmHg. y en el grupo 2 de  $90.33\pm 1.10$  mmHg. Al realizar las pruebas estadísticas se observan diferencias significativas siguiendo un patrón similar al de los parámetros anteriores; diferencias de forma intra-grupal entre el tiempo 0 y las 48 hrs, para cada uno de los tratamientos y diferencias significativas a las 48hrs, entre los dos grupos de tratamiento, disminuyendo en mayor porcentaje 27.61% el grupo tratado con diltiazem y de 18.76% el de nifedipino ( $t=-4.08$ ,  $gl=40$ ,  $p<0.05$ ) como se puede observar en la tabla VII, y VIII.

#### Frecuencia Cardiaca.

Los registros de los promedios de las frecuencias cardiacas (FC) a las 0 horas tanto del grupo 1 de diltiazem como del grupo 2 nifedipino y a las 48 horas mostraron los siguientes resultados.

El grupo 1 (diltiazem) se obtuvo un promedio de FC a las 0 horas de  $103.38\pm 3.25$  y a las 48 horas de  $94.87\pm 2.05$  latidos por minuto.



En el grupo 2 (nifedipino) se obtuvo un promedio de las FC a las 0 horas de  $96.38 \pm 3.18$  y a las 48 horas de  $106.40 \pm 2.94$  latidos por minuto.

Al inicio del tratamiento la FC en ambos grupos fue similar, pero a las 48hrs se observo que en el grupo 1 existe una disminución de 8.23% de este parámetro mientras que en el grupo 2 existe un aumento del 10.39% dando una diferencia estadísticamente significativa entre estos valores. ( $t=-3.24$ ,  $gl=40$ ,  $p<0.05$ ) como se observa en la tabla VII y VIII.

**Tabla VII. Promedio inicial y final y porcentaje de reducción de la presión arterial y FC de pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con el mismo grupo de diltiazem así como también con las del grupo de nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

	Tiempo 0	48 hrs	Porcentaje de reducción	Valor de p
	<i>Media e.e.</i>	<i>Media (e.e.)</i>		
<b>Presión arterial</b>				
<b>Grupo Diltiazem</b>	<b>mmHg</b>	<b>mmHg</b>		
PAM	$126.71 \pm 1.98$	$99.66 \pm 1.87$	21.34%	0.000*
Sistólica	$156.19 \pm 2.97$	$135.66 \pm 2.37$	13.14%	0.000*
Diastólica	$112.62 \pm 1.19$	$81.55 \pm 1.84$	27.61%	0.000*
Frecuencia cardiaca	$103.38 \pm 3.25$	$94.87 \pm 2.05$	8.23%	0.000*
<b>Grupo Nifedipino</b>				
PAM	$125.32 \pm 1.91$	$109.45 \pm 1.30$	12.66%	0.000*
Sistólica	$158.29 \pm 3.05$	$149.28 \pm 1.78$	5.69%	0.000*
Diastólica	$111.19 \pm 1.66$	$90.33 \pm 1.10$	18.76%	0.000*
Frecuencia cardiaca	$96.38 \pm 3.18$	$106.40 \pm 2.94$	↑10.39%	0.000*

(e.e)= error estándar, (PAM)=presión arterial media,  $t=-4.27$ ,  $gl=40$ ,  $*p<0.05$

**Tabla VIII. Promedios de la presión arterial inicial y final de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

	Grupo Diltiazem	Grupo Nifedipino	Valor de p
	<i>Media e.e.</i>	<i>Media (e.e.)</i>	
<b>Presión arterial inicial</b>	<b>mmHg</b>	<b>mmHg</b>	
PAM	126.71 ± 1.98	125.32 ± 1.91	0.619
Sistólica	156.19 ± 2.97	158.29 ± 3.05	0.628
Diastólica	112.62 ± 1.19	111.19 ± 1.66	0.490
Frecuencia cardiaca	103.38±3.25	96.38±3.18	0.132
<b>Presión arterial final</b>			
PAM	99.66 ± 1.87	109.45 ± 1.30	0.000*
Sistólica	135.66 ± 2.37	149.28 ± 1.78	0.000*
Diastólica	81.55 ± 1.84	90.33 ± 1.10	0.000*
Frecuencia cardiaca	94.87±2.05	106.40±2.94	0.003*

(e.e)= error estándar, PAM (presión arterial media),  $t=-4.27$ ,  $gl=40$ ,  $*p<0.05$

### **Análisis temporal de los parámetros.**

Al analizar el curso temporal de los grupos de pacientes de ambos tratamientos a intervalos de 6 horas se encontraron los siguientes resultados

#### **Presión arterial media (PAM)**

En ambos grupos de tratamiento, se observó un descenso de la presión arterial media a lo largo de 48 horas el cual fue significativo con respecto al inicio del registro (tiempo 0), teniendo un promedio de disminución de presión arterial de 21.85% con diltiazem y de 11.19% con nifedipino, dicha diferencia tubo significancia estadística de  $P < 0.005$  entre tratamientos como se puede observar en la figura 5, 6 y tabla IX.

## Presión arterial media (PAM)

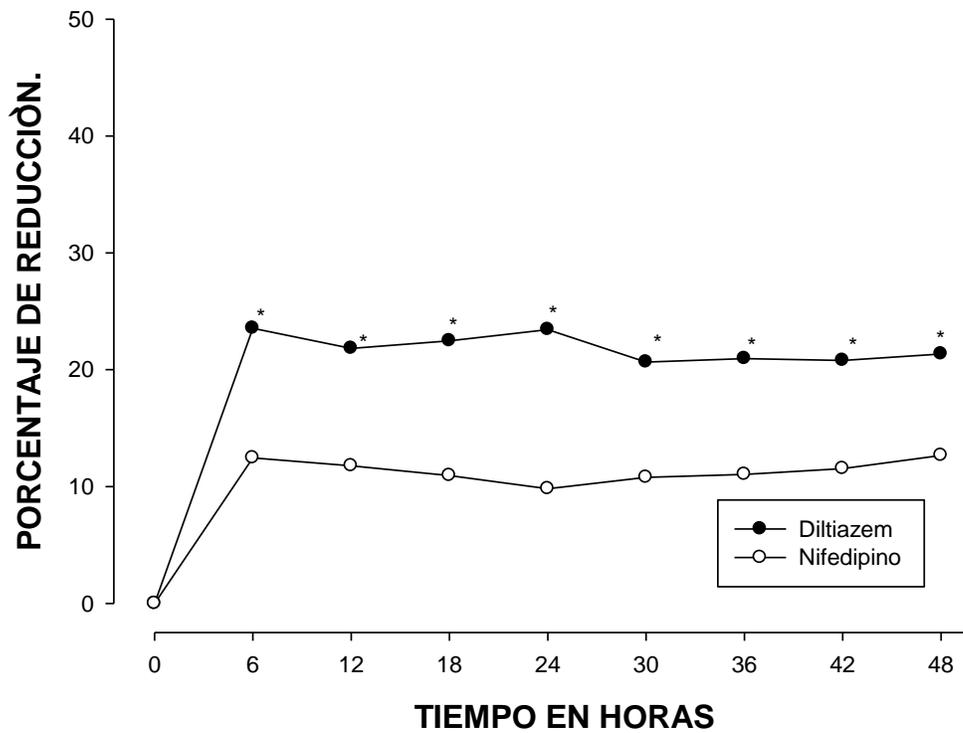


Figura 5. Porcentaje de reducción de la PAM de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA

## Promedio del porcentaje de reducción de la PAM

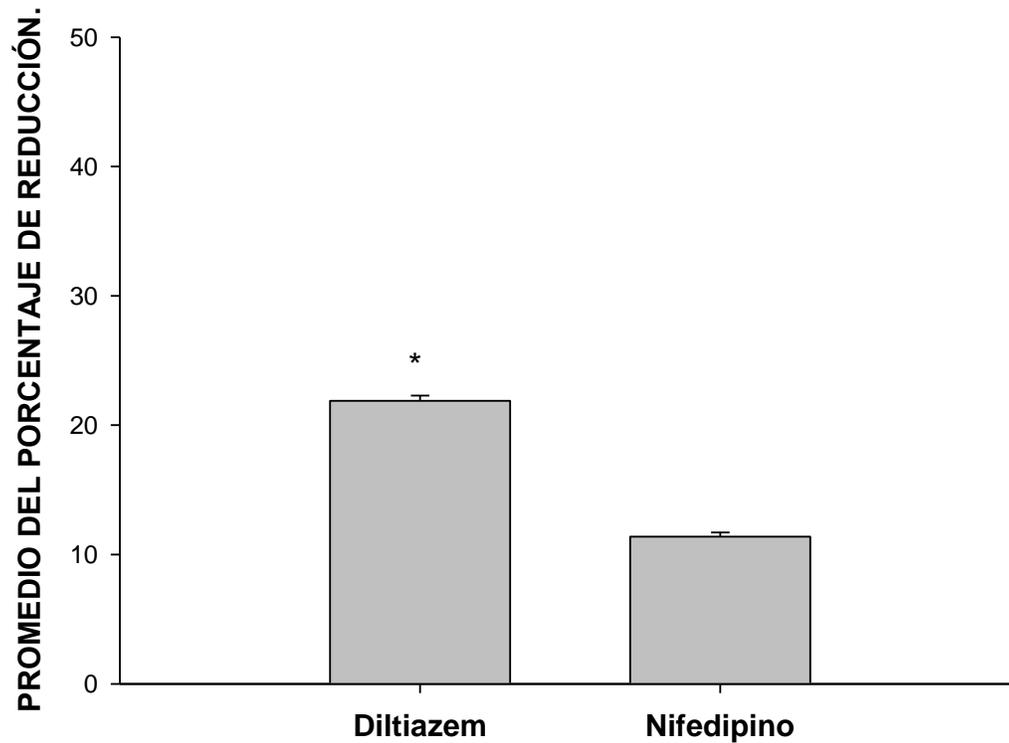


Figura 6. Promedio del porcentaje de reducción de la PAM tanto del tratamiento con diltiazem como del nifedipino en pacientes preeclámplicas púerperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa

**TABLA IX. Promedio de la PAM y por ciento de reducción entre los pacientes con preeclampsia en puerperio tratados con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa**

<b>Hora</b>	<b>Grupo Diltiazem</b>	<b>Porcentaje de reducción</b>	<b>Grupo Nifedipino</b>	<b>Porcentaje de reducción</b>
	<i>Media e.e.</i>		<i>Media e.e.</i>	
0	126.71±1.98		125.32±1.91	
6	96.89±1.74	23.55	109.70±1.41	12.46
12	99.06±1.79	21.82	110.56±1.51	11.77
18	98.23±1.60	22.47	111.60±1.60	10.94
24	97.01±1.72	23.43	113.01±1.65	9.82
30	100.52±1.49	20.66	111.79±1.62	10.79
36	100.16±1.38	20.95	111.48±1.46	11.04
42	100.36±1.66	20.79	110.87±1.55	11.53
48	99.66±1.87	21.34	109.45±1.130	12.66

\*p<0.05

Realizando ANOVA de una vía para comparar los dos tratamientos, se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y se observa que el diltiazem es capaz de disminuir 12.07 mmHg en promedio más la PAM que el nifedipino como se puede observar en la tabla X y figura 7.

**TABLA X. Promedio de la PAM y disminución de la misma entre las tratadas con diltiazem y nifedipino de la UCIA del Hospital de la Mujer SSa**

Hora	Grupo Diltiazem <i>Media e.e.</i>	Grupo Nifedipino <i>Media e.e.</i>	Valor de p	Disminución mmHg
0	126.71±1.98	125.32±1.91	0.619	
6	96.89±1.74	109.70±1.41	0.000*	12.81
12	99.06±1.79	110.56±1.51	0.000*	11.50
18	98.23±1.60	111.60±1.60	0.000*	13.37
24	97.01±1.72	113.01±1.65	0.000*	16.00
30	100.52±1.49	111.79±1.62	0.000*	11.27
36	100.16±1.38	111.48±1.46	0.000*	11.32
42	100.36±1.66	110.87±1.55	0.000*	10.51
48	99.66±1.87	109.45±1.130	0.000*	9.79

\*p<0.05

En la figura 7 se muestra la disminución de la presión arterial media en 48 hrs a intervalos de 6 horas, observándose que el diltiazem disminuye más la presión arterial media de forma sostenida y homogénea, existiendo diferencia significativa con el grupo de pacientes tratadas con nifedipino la diferencia entre los dos tratamientos se mantiene constante en cada uno de los intervalos registrados como se observa en la tabla X.

### Promedio de la presión arterial media

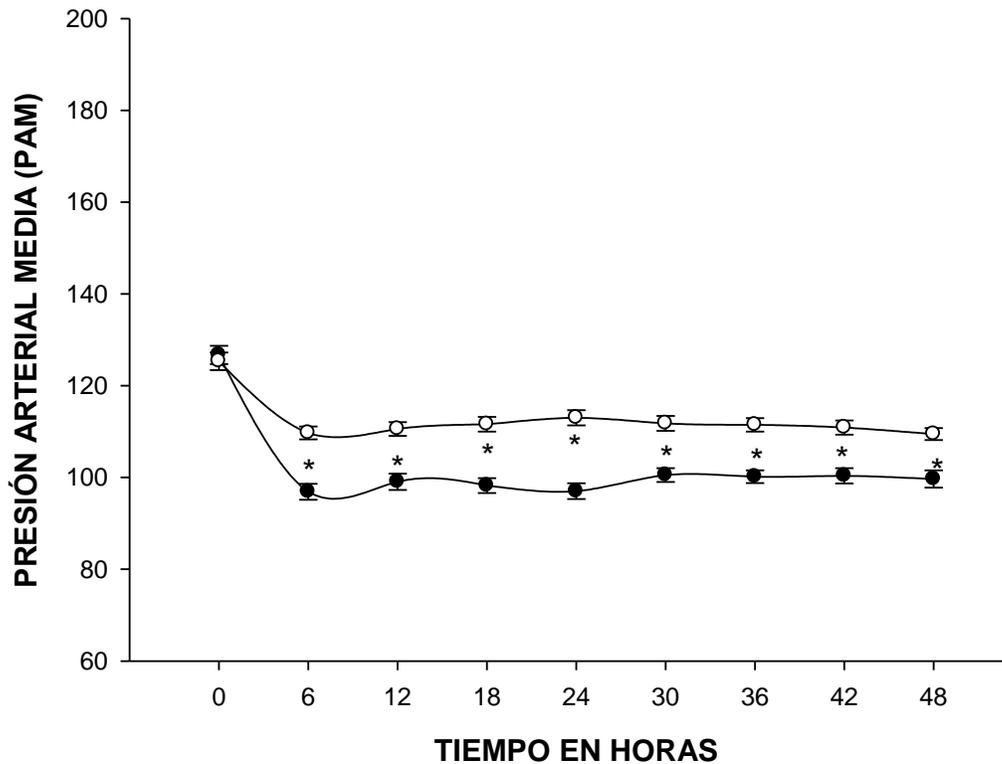


Figura 7. Promedios de la PAM tanto diltiazem como nifedipino en mujeres preeclámpticas púerperas del Hospital de la Mujer SSa

## Presiones arteriales sistólicas

La presión arterial sistólica fué registrada en intervalos de 6 horas resultando que el diltiazem disminuyó el 13.86 por ciento en promedio en comparación al nifedipino que disminuyó el 5.84 por ciento, en promedio durante 48 horas que duro el ensayo.

Al comparar la presión arterial sistólica entre ambos grupos encontramos que ambos descendieron las presiones arteriales durante las 48 horas con significancia estadística con una p de 0.003 como se observa en la figuras 8, 9 y las tablas XI, XII.

### Porcentaje de disminución de la presión arterial sistólica

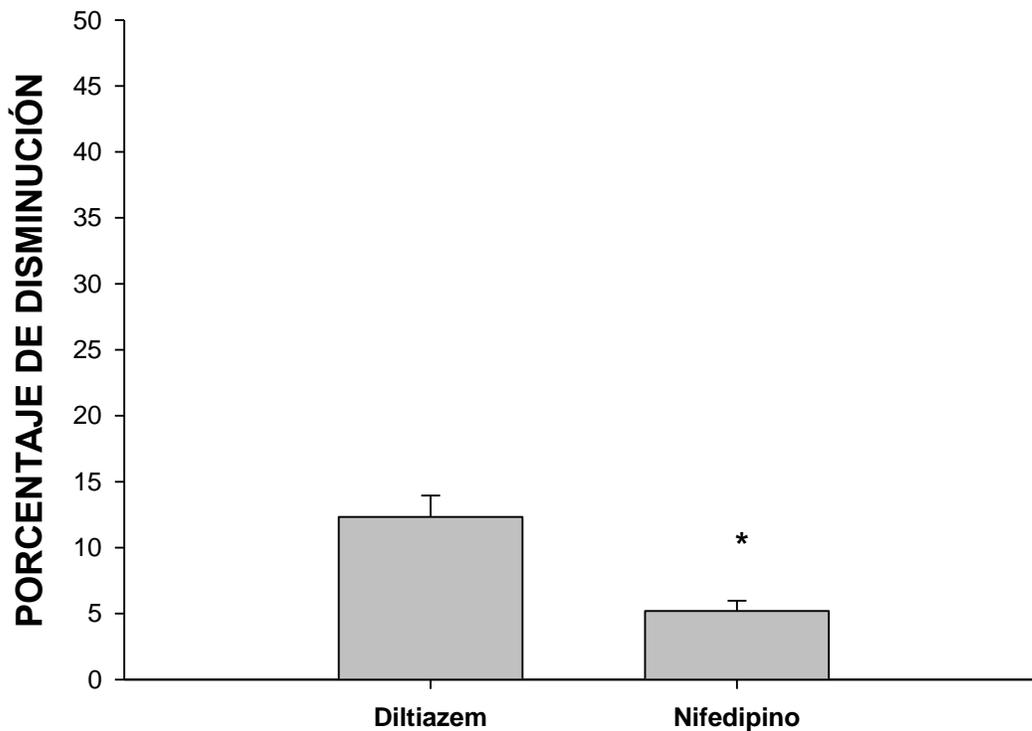


Figura 8. Porcentaje de disminución de la presión arterial sistólica entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámpticas del Hospital de la Mujer SSA

## Porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica

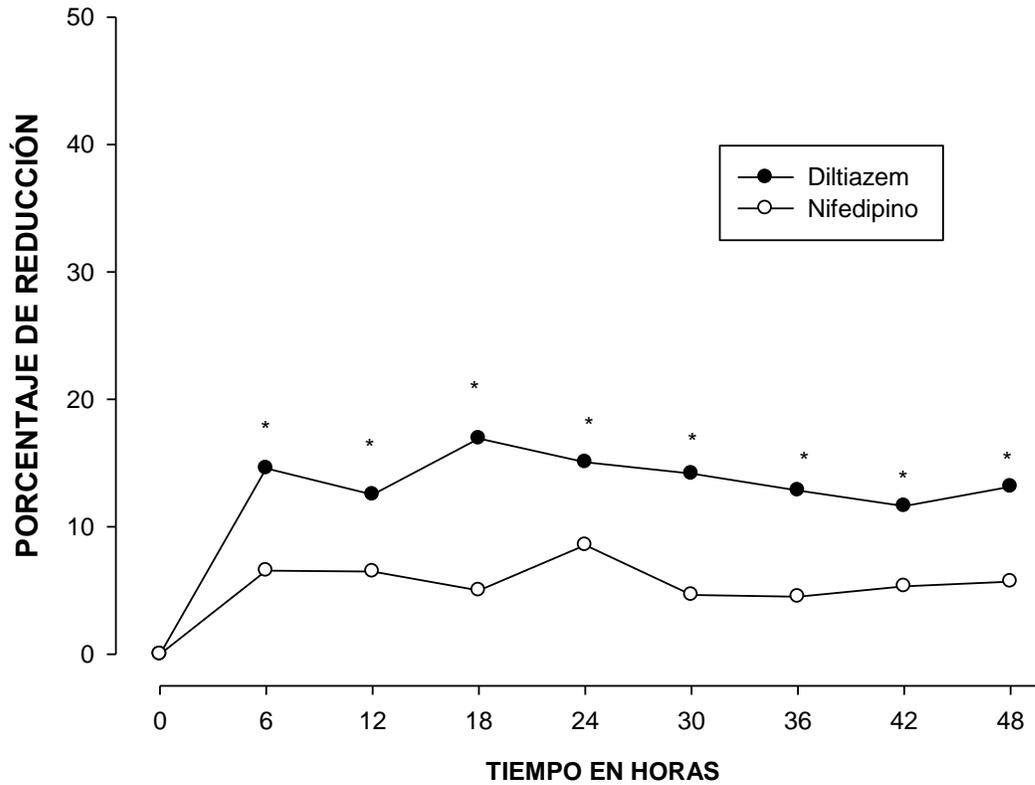


Figura 9. Porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámpicas puérperas del Hospital de la Mujer SSa



**TABLA XI. Promedio y porcentaje de disminución de la PAS de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA.**

Hora	Grupo Diltiazem	Porcentaje de Disminución	Grupo Nifedipino	Porcentaje de Disminución
	<i>Media e.e.</i>		<i>Media e.e.</i>	
0	156.19±2.97		158.29±3.05	
6	133.40±2.22	14.59	147.92±2.11	6.55
12	136.61±2.35	12.53	148.01±2.61	6.49
18	134.42±2.53	16.93	150.37±2.44	5.00
24	132.64±2.71	15.07	151.45±2.38	8.56
30	134.05±2.25	14.17	150.95±2.05	4.65
36	136.11±2.12	12.85	151.15±2.66	4.51
42	138.04±1.83	11.62	149.85±2.22	5.33
48	135.66±2.37	13.14	149.28±1.78	5.69

En cuanto a valores absolutos, la presión arterial sistólica registrada en intervalos de 6 horas mostró que tanto el grupo de diltiazem como del nifedipino descendió la presión arterial sistólica, el diltiazem disminuyó en promedio 14.75 mmHg más que el nifedipino, durante las 48 horas que duro el estudio con significancia estadística con una p de 0.003 como se observa en la tabla XII y figura 10.

**TABLA XII. Promedio de la PAS y diferencia de disminución entre pacientes preeclámpticas púerperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

<b>Hora</b>	<b>Grupo Diltiazem</b>	<b>Grupo Nifedipino</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Disminución mmHg</b>
	<i>Media e.e.</i>	<i>Media e.e.</i>		
0	156.19±2.97	158.29±3.05	0.625	
6	133.40±2.22	147.92±2.11	0.000	14.52
12	136.61±2.35	148.01±2.61	0.001	11.40
18	134.42±2.53	150.37±2.44	0.000	15.95
24	132.64±2.71	151.45±2.38	0.000	18.81
30	134.05±2.25	150.95±2.05	0.000	16.90
36	136.11±2.12	151.15±2.66	0.000	15.04
42	138.04±1.83	149.85±2.22	0.000	11.81
48	135.66±2.37	149.28±1.78	0.000	13.62

ANOVA para muestras repetidas p<0.05

En el registro continuo de la presión sistólica se observa que la disminución de la presión en ambos grupos fue homogénea y constante no obstante se observa que el diltiazem es capaz de disminuir la presión arterial con mayor eficacia durante todo el intervalo del estudio.

### Promedio de la presión arterial sistólica

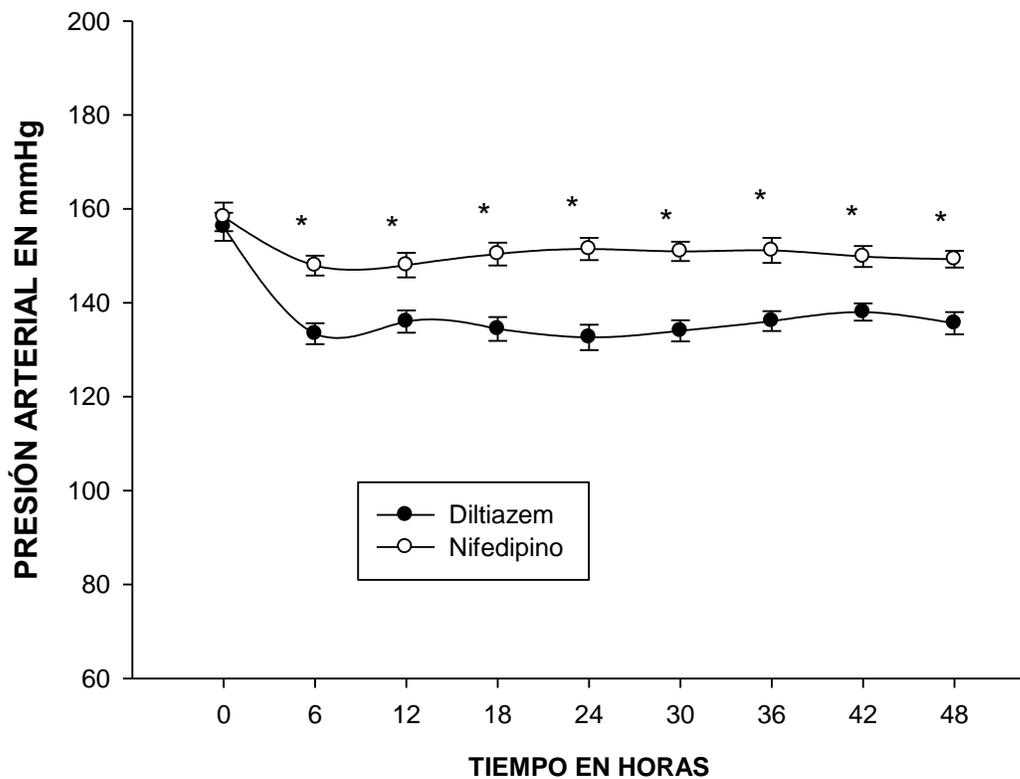


Figura 10. Promedio de la presión arterial sistólica de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer

### Presiones arteriales diastólicas

Se midieron las presiones arteriales diastólicas cada 6 horas durante 48 horas, observándose que en ambos tratamientos desciende la presión arterial en un porcentaje promedio para diltiazem de 28.37 y para nifedipino de 16.98 por ciento con una p de 0.0001, teniendo significancia estadística como se puede observar en las figuras 11, 12, tabla XIII y XIV.

### Porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica

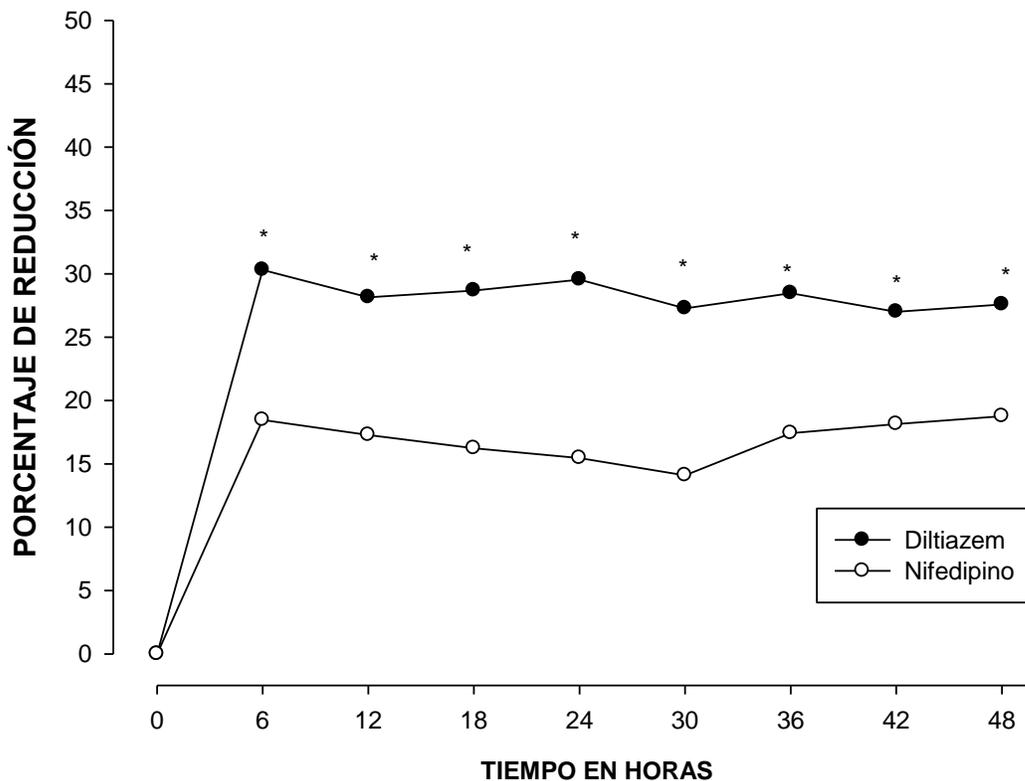


Figura 11 Porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica en mujeres preeclápticas tratadas con diltiazem y nifedipino del Hospital de la Mujer SSA

## Promedio del porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica

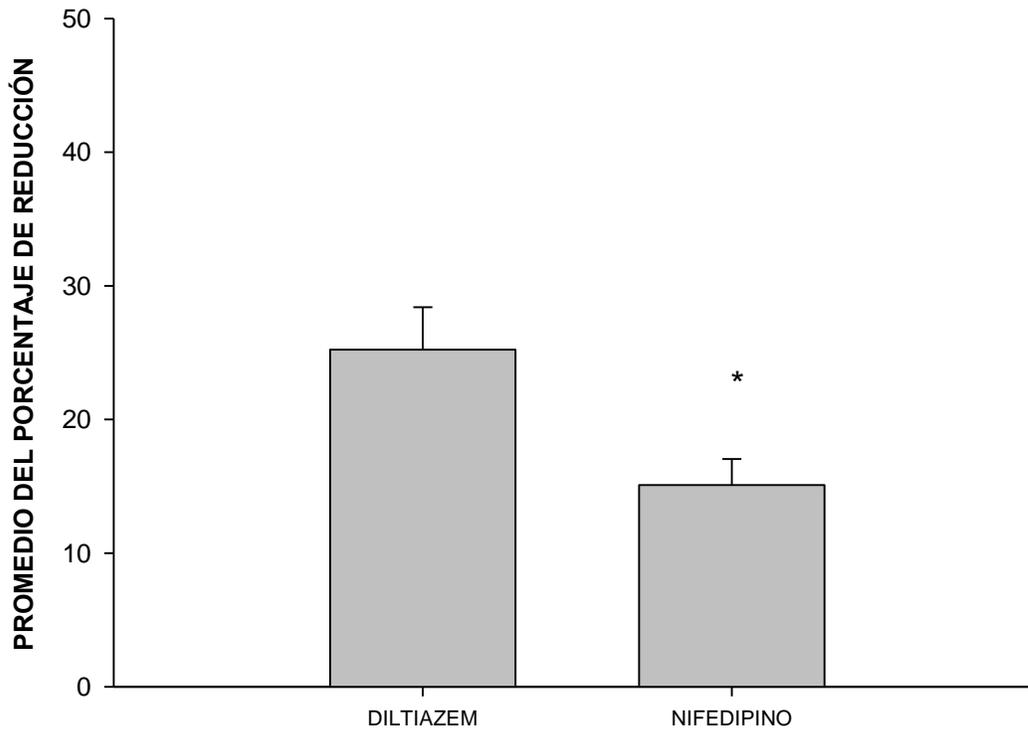


Figura 12. Promedio del porcentaje de reducción de la presión arterial diastólica tratadas con diltiazem y nifedipino en mujeres preeclámpticas del Hospital de la Mujer SSA

TABLA XIII. Promedio y porcentaje de disminución de la presión arterial diastólica de las pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA

Hora	Grupo Diltiazem	Porcentaje de reducción	Grupo de Nifedipino	Porcentaje de reducción
0	112.62±1.19*		111.19±1.66*	
6	78.48±1.67*	30.31%	90.66±1.20*	18.46%
12	80.92±1.80*	28.14%	91.97±1.15*	17.28%
18	80.30±1.47*	28.68%	93.14±1.48*	16.23%
24	79.33±1.50*	29.55%	93.99±1.63*	15.46%
30	81.90±1.58*	27.27%	92.52±1.68*	14.09%
36	80.55±4.90*	28.47%	91.82±1.16*	17.42%
42	82.20±2.60*	27.01%	91.01±1.87*	18.14%
48	81.55±1.84*	27.58%	90.33±1.10*	18.76%

PAD=presión arterial diastólica, \*mmHg

Al registrarse los promedios en los intervalos de tiempo de 6 horas encontramos que ambos medicamentos tanto diltiazem como nifedipino descendieron la presión arterial diastólica, pero el diltiazem indujo un descenso mayor de 11.27 mmHg en comparación al nifedipino con una p de 0.0001 como se observa en la tabla XIV y figura 13.

**TABLA XIV. Promedios y disminución de la PAD entre los tratamientos con diltiazem y nifedipino en las pacientes preeclámpticas púerperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSa**

Hora	Grupo Diltiazem	Grupo Nifedipino	Valor de p	Disminución mmHg
0	112.62±1.19	111.19±1.66	0.49	
6	78.48±1.67	90.66±1.20	0.000*	12.18
12	80.92±1.80	91.97±1.15	0.000*	11.05
18	80.30±1.47	93.14±1.48	0.000*	12.84
24	79.33±1.50	93.99±1.63	0.000*	14.66
30	81.90±1.58	92.52±1.68	0.020*	10.62
36	80.55±4.90	91.82±1.16	0.000*	11.27
42	82.20±2.60	91.01±1.87	0.001*	8.81
48	81.55±1.84	90.33±1.10	0.001*	8.78

**PAD=presión arterial diastólica \*p=<0.05**

## Promedios de la presión arterial diastólica

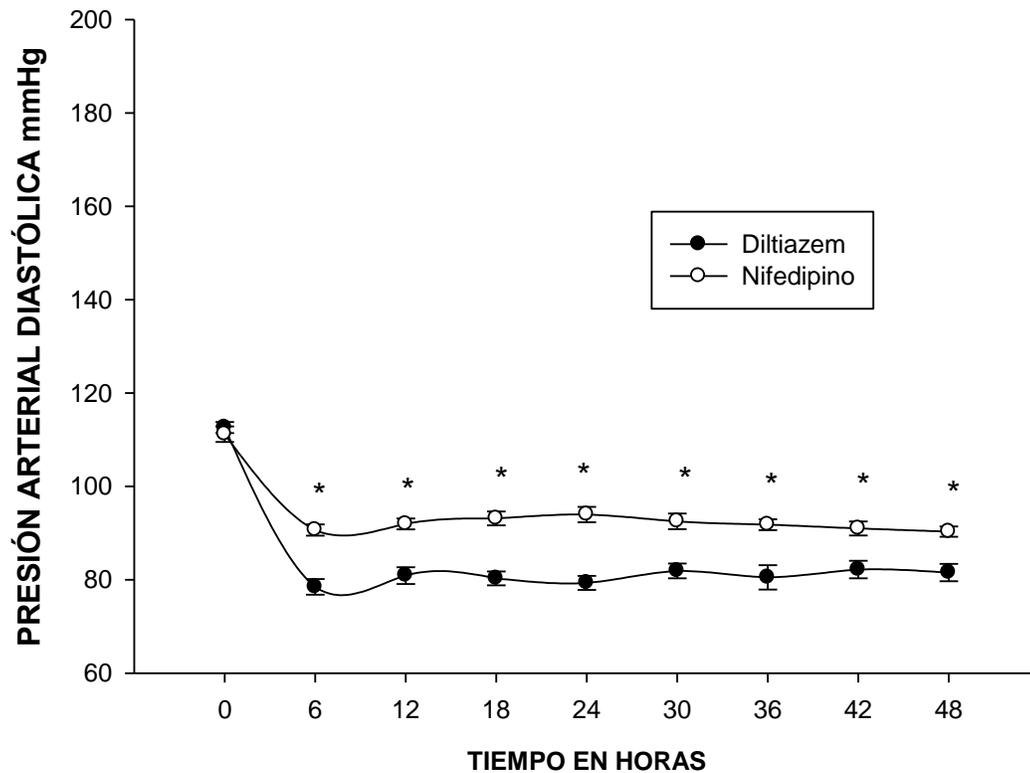


Figura13. Promedios de la presión arterial diastólica en pacientes preeclámpticas tratadas con diltiazem y nifedipino del Hospital de la Mujer SSa

## Frecuencias Cardiacas

Los registros los promedios de las frecuencias cardiacas (FC) en intervalos de 6 horas tanto del grupo de diltiazem como del grupo de nifedipino durante 48 horas mostraron los siguientes resultados.

En el grupo de diltiazem se presentó descenso estadísticamente significativo de la FC en todos los intervalos del registro con la basal y con el grupo tratado con nifedipino, diferencia que no se presentó a las seis horas de iniciado el tratamiento. mientras que el grupo tratado con nifedipino tuvo un incremento en los latidos por minuto al comparar las medidas (significancia estadística con una  $p < 0.05$ ) con la toma inicial y al compararlo con el grupo de diltiazem. Al igual que para el primer grupo esta diferencia no se presentó a las 6 horas.  $p$  de 0.208, lo que se puede observar en la tabla XV y en la figura 14.

**Tabla XV. Promedio de las FC tanto del grupo tratado con diltiazem como el tratado con nifedipino en las pacientes preeclámpticas puérperas en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

Hora	Grupo Diltiazem	Grupo Nifedipino	Valor de p
0	103.38±3.25	96.38±3.18	0.132
6	93.77±3.01	98.81±2.65	0.217
12	87.74±4.63	102.68±2.87	0.009*
18	93.64±2.42	106.91±3.28	0.002*
24	94.18±2.16	108.05±2.93	0.000*
30	94.16±1.91	108.66±3.00	0.000*
36	94.62±2.33	108.41±2.97	0.001*
42	98.80±2.13	106.62±2.39	0.019*
48	94.87±2.05	106.40±2.94	0.003*

FC=frecuencia cardiaca, \* $p < 0.05$

## Promedios de las frecuencias cardiacas

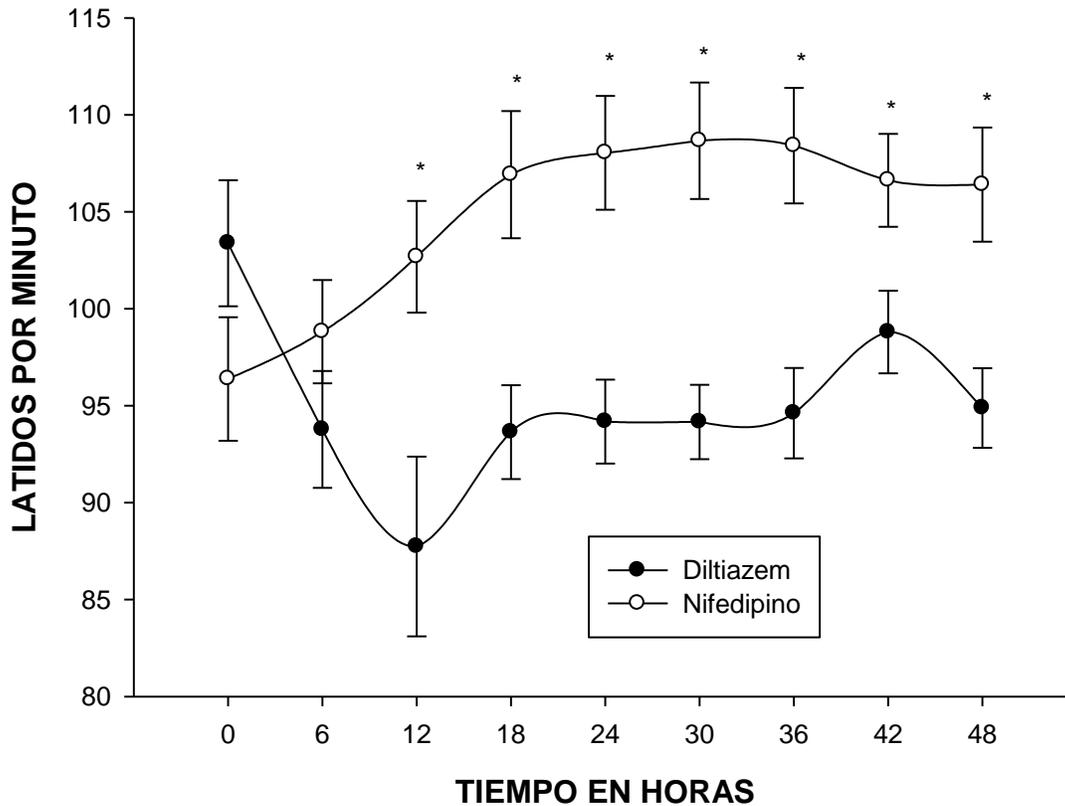


Figura 14. Promedios de la FC en pacientes preeclámpticas puérperas tratadas con diltiazem y nifedipino en la UCIA del Hospital de la Mujer SSA

### Episodios Hipotensión

Se presentaron episodios de hipotensión durante el tratamiento para el control de la presión arterial en el puerperio; así en el grupo de diltiazem se presentaron 5 casos siendo (18 por ciento en comparación) y con nifedipino se presentaron 44 (representando el 78 por ciento) existiendo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) como se observa en la figura 15 y 16.

## Porcentaje de episodios de hipotensión

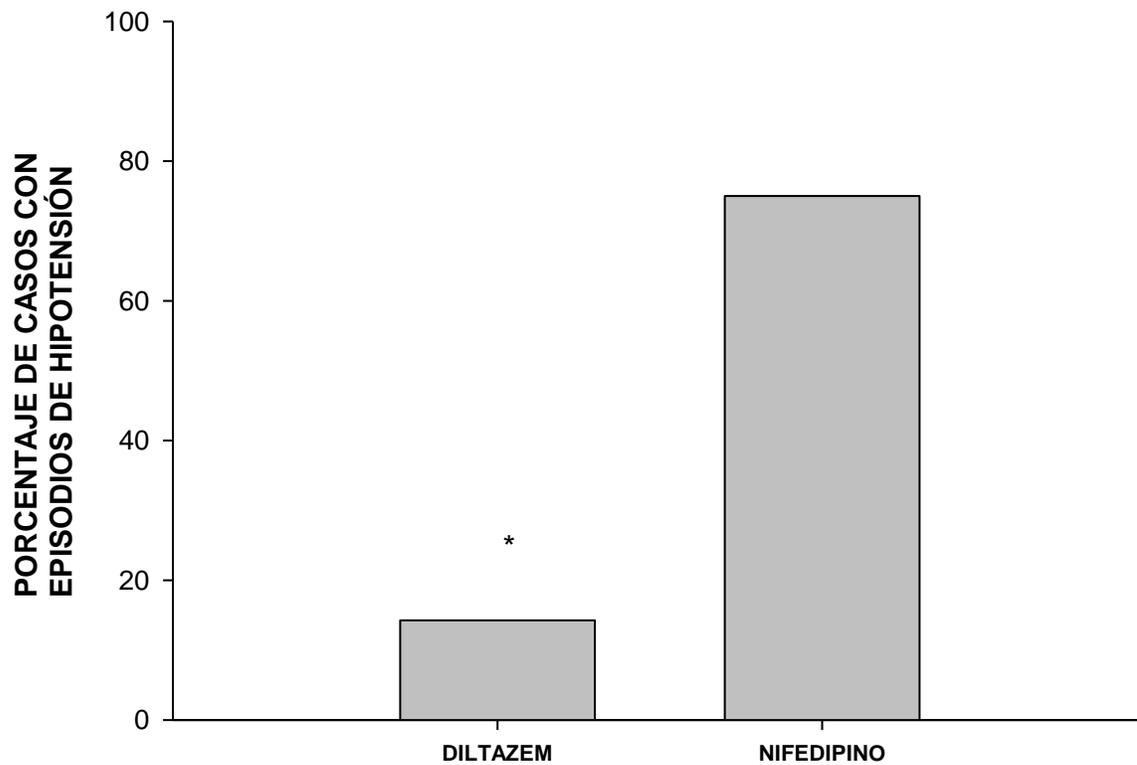


Figura 15. Porcentaje de episodios de hipotensión entre diltiazem y nifedipino en pacientes preeclámpticas del Hospital de la Mujer SSa

## Total de episodios de hipotensión

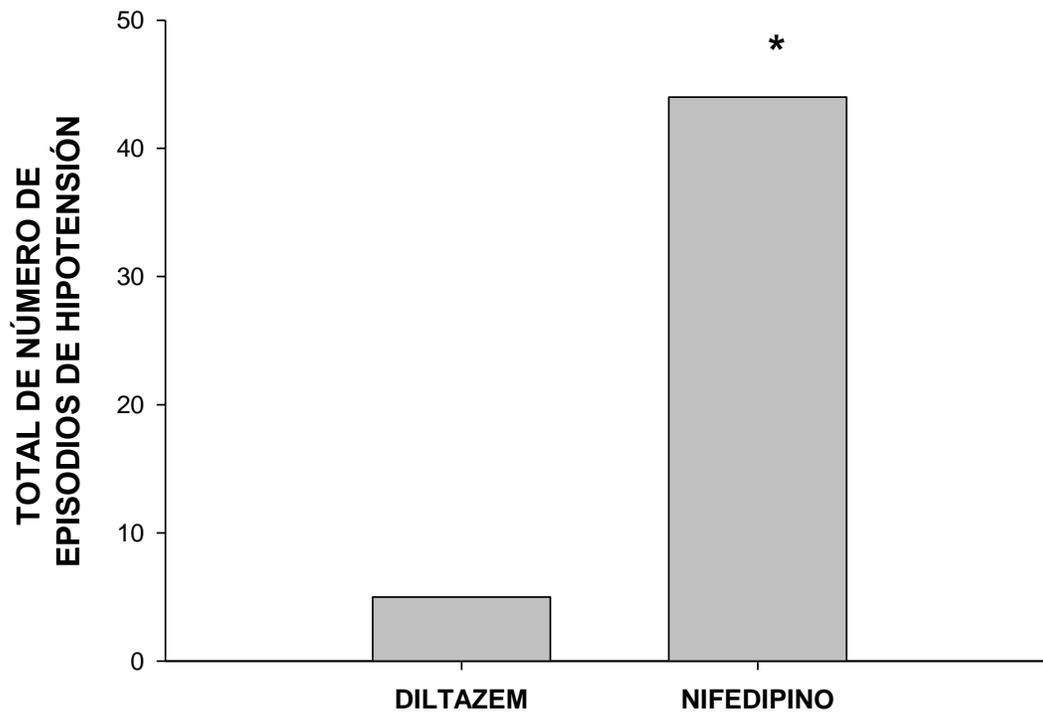


Figura 16: Total de episodios de hipotensión en 48 horas en pacientes con preeclampsia severa tratadas con diltiazem y nifedipino en el Hospital de la Mujer SSA

### Total de pacientes afectadas por episodios de hipotensión en 48 horas

A lo largo del estudio el número de pacientes puérperas complicadas que presentaron episodios de hipotensión fueron para el grupo de diltiazem 3 y para el grupo tratado con nifedipino fue de 15 con diferencia estadísticamente significativa  $p=0.001$  como se observa en la figura 17.

### Total de pacientes afectadas por episodios de hipotensión

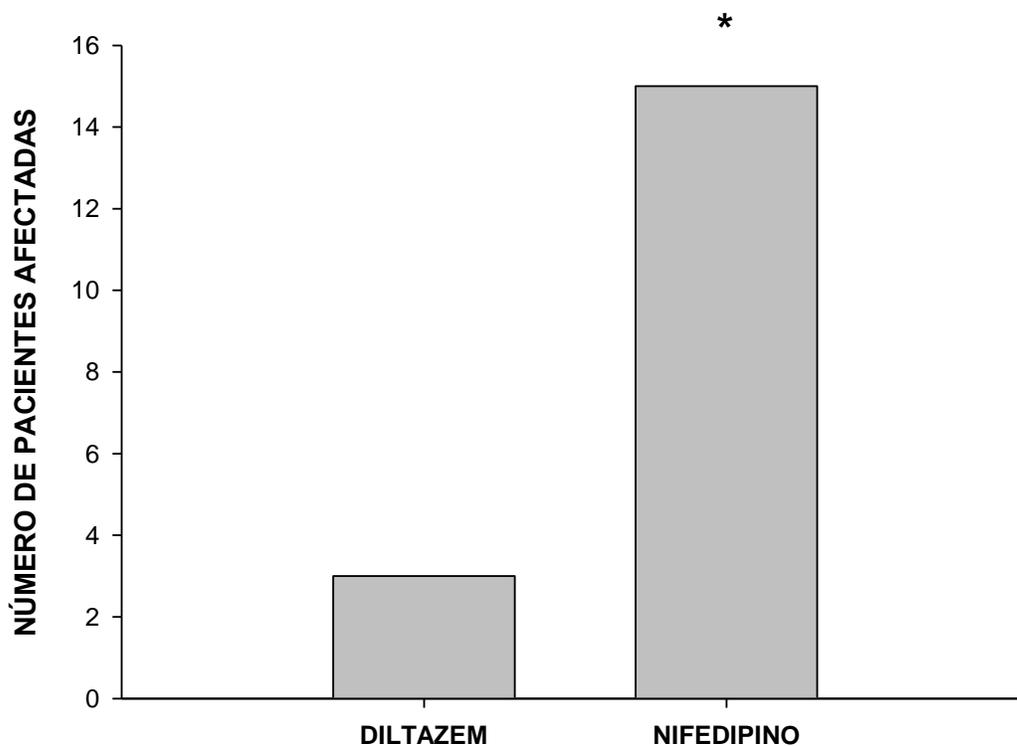


Figura 17: Episodios de hipotensión en un periodo de 48 horas en pacientes que presentaron preeclampsia en el puerperio, tratadas con diltiazem y nifedipino en el Hospital de la Mujer SSa

## Episodios de Hipertensión

Los episodios de hipertensión que se presentaron durante el tratamiento para el control de la presión arterial en el puerperio no afectaron a las pacientes del grupo de diltiazem en cambio en el grupo de nifedipino fué del 33% (diferencia estadísticamente significativa,  $p=0.003$ , figura 18.)

### Porcentaje de casos que presentaron episodios de hipertensión

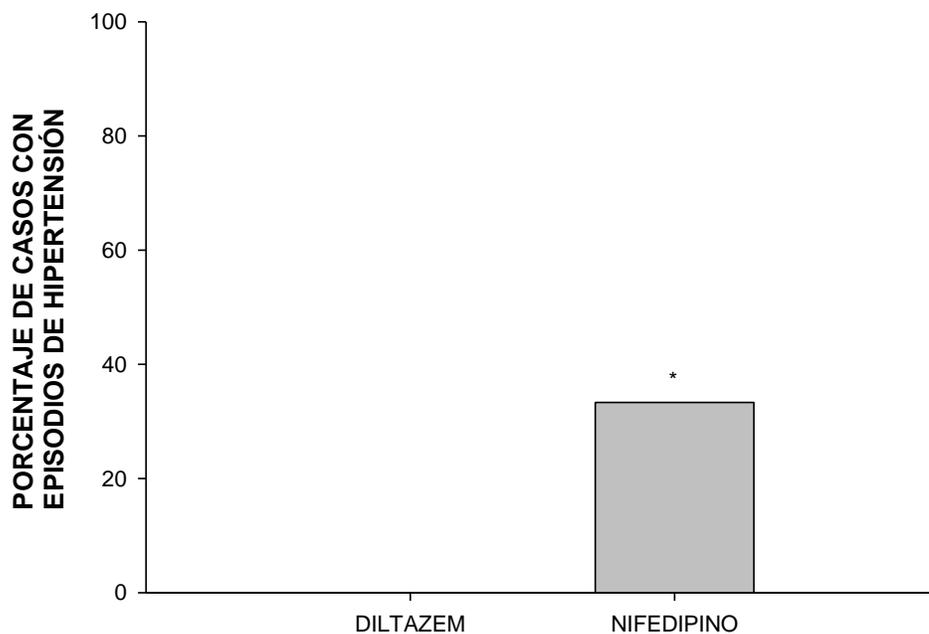


Figura 18. Porcentaje de casos que presentaron episodios de hipertensión en pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en el Hospital de la Mujer SSa

### Total de episodios de hipertensión en 48 horas

El total de episodios de hipertensión que se presentaron durante el estudio con el tratamiento para el control de la presión arterial en el puerperio fue: para el grupo de diltiazem de 0 casos, en cambio para el grupo de nifedipino fué de 24 episodios con 7 pacientes afectadas, teniendo diferencia estadísticamente significativo con una  $p=0.003$ , figura 19 y 20

### Total de episodios de hipertensión

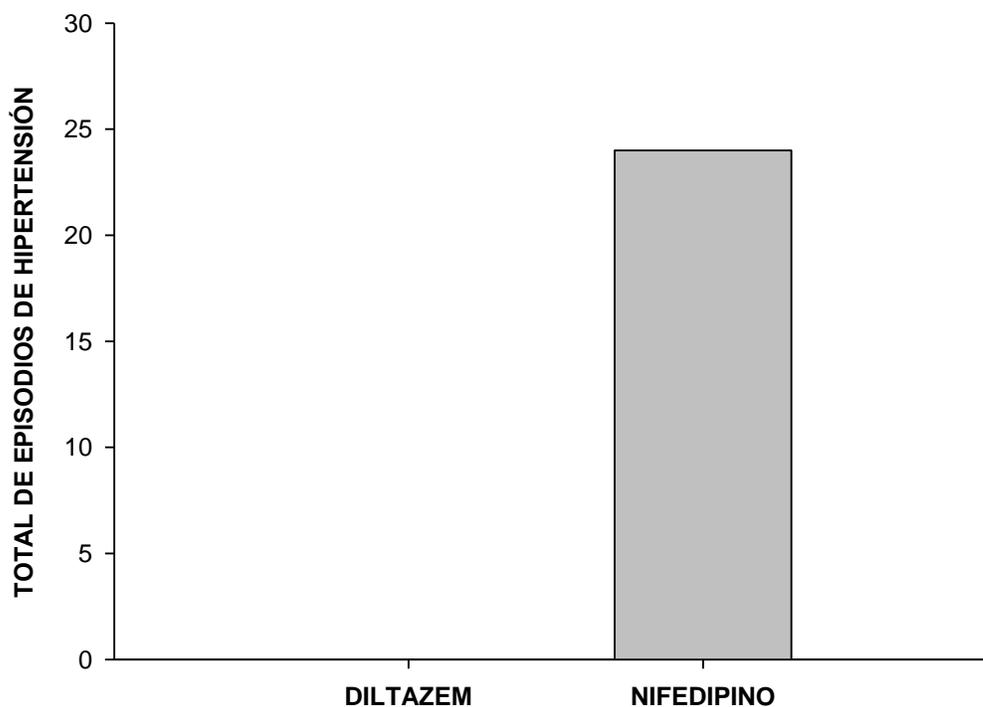


Figura 19. Total de episodios de hipertensión que presentaron en 48 horas en pacientes preeclámpticas en puerperio del Hospital de la Mujer SSa tratadas con diltiazem y nifedipino

## Total de pacientes afectados con episodios de hipertensión

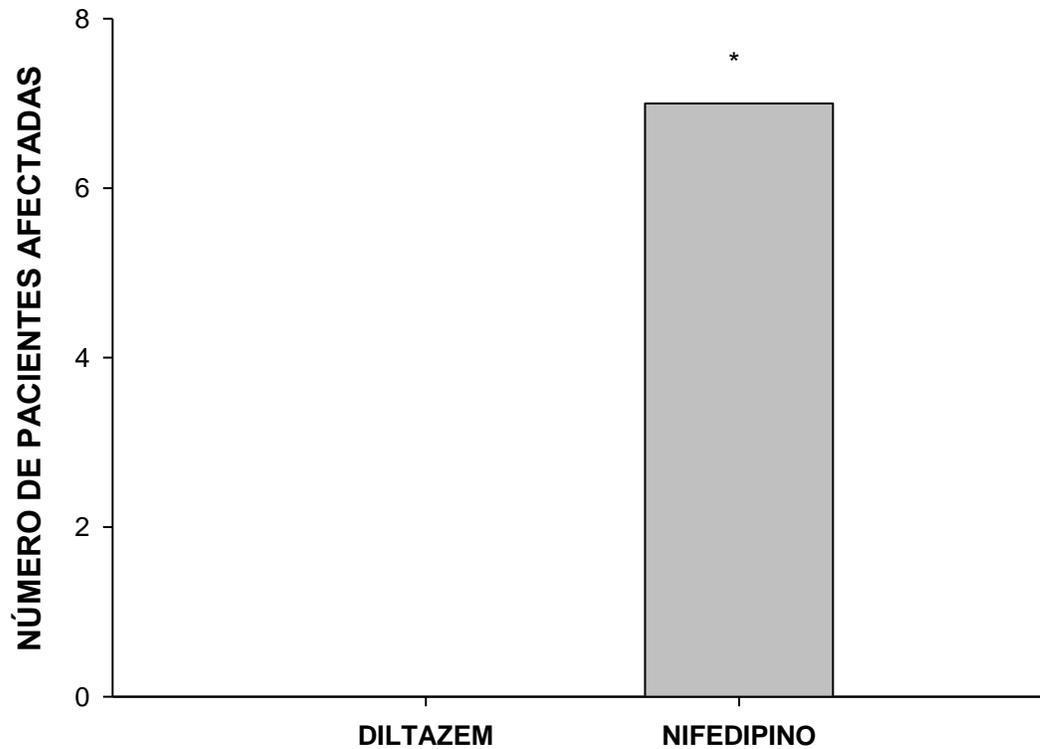


Figura 20: Total de pacientes preeclámpticas en puerperio afectadas con episodios de hipertensión en 48 horas en Hospital de la Mujer SSA



## Tiempo de estancia hospitalaria en UCI

Los días de estancia hospitalaria en UCI para el control de la presión arterial en el puerperio y su egreso a su domicilio con tratamiento ambulatorio fue para el grupo 1 (diltiazem) en promedio fue de  $2.48 \pm 0.13$  días y para el grupo 2 (nifedipino) fue en promedio de  $4.57 \pm 0.29$  días, siendo estadísticamente significativo ( $t = -6.44$ ,  $gl = 40$ ,  $p < 0.05$ ) como puede observarse en la tabla XVI y en la figura 21.

**TABLA XVI. Promedio de días de estancia hospitalaria en las pacientes tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSA**

	Grupo Diltiazem	Grupo Nifedipino	Valor de p
	Media e.e	Media e.e	
Estancia hospitalaria en UCI	$2.48 \pm 0.13$	$4.57 \pm 0.29$	0.000

$t = -6.44$ ,  $gl = 40$ ,  $p < 0.05$

## Promedio de días de estancia hospitalaria

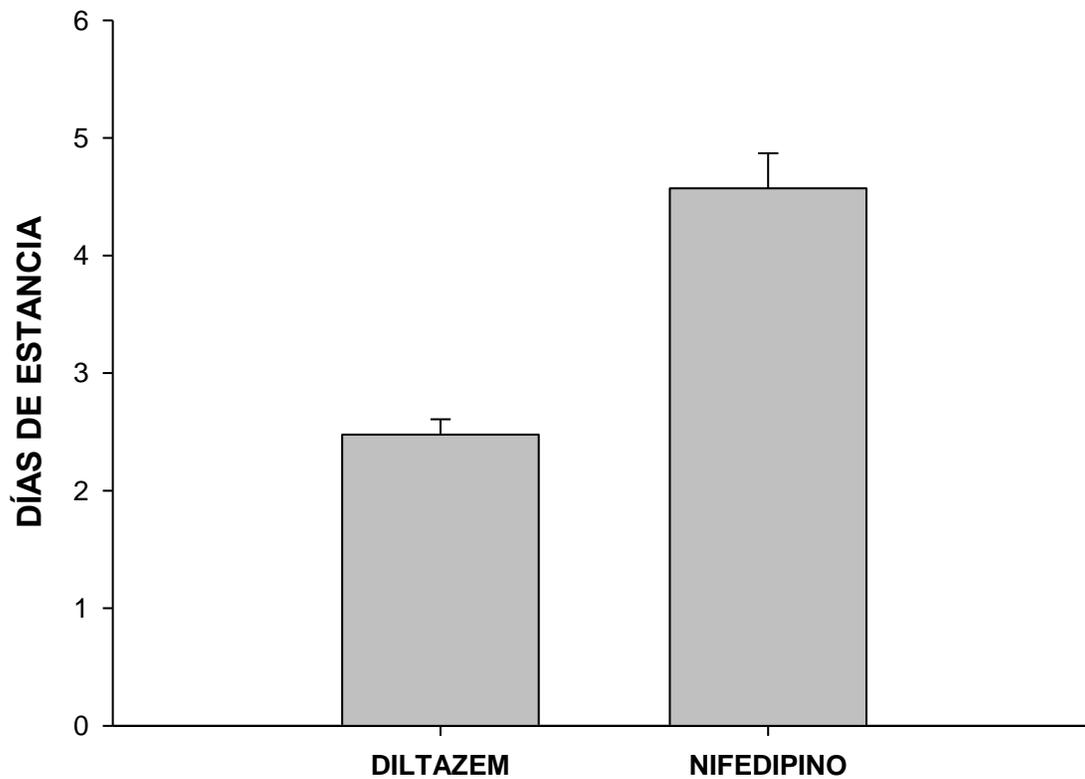
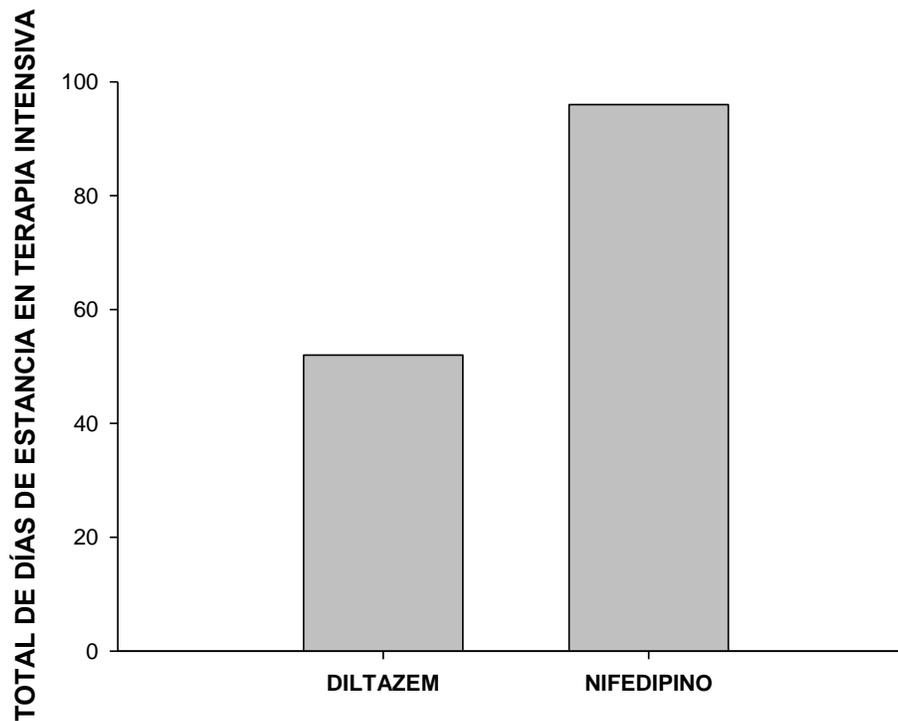


Figura 21. Promedio de días de estancia hospitalaria de las pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSa

### Total de días de estancia hospitalaria en UCIA

El total de días de estancia hospitalaria que duró el estudio fue para diltiazem de 55 días en comparación con nifedipino que fue de 95 días con un ahorro de 40 días como se observa en la figura 22.

### Total de días de estancia hospitalaria



**Figura 22. Total de días de estancia de las pacientes preeclámpticas en puerperio tratadas con diltiazem y nifedipino en UCIA del Hospital de la Mujer SSa**

Las pacientes excluidas por complicaciones fue de 0.

## 8. Discusión

La preeclampsia y eclampsia continúan siendo un importante problema de salud y una de las principales causas de muerte materna; está asociadas con incremento en el riesgo de hemorragia cerebral, desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada y falla renal aguda. Además reducen la perfusión útero placentaria, lo cual da lugar a que el feto tenga alto riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, nacimiento pretérmino y mortalidad perinatal.<sup>124</sup>

La preeclampsia, enfermedad que ocurren solo en el embarazo y han sido ampliamente estudiada en el mundo, su causa permanece desconocida. Diversas hipótesis se han enfocado en numerosos factores etiológicos, incluyendo el papel de tipo inmunológico con invasión trofoblástica anormal, alteración genética con gen maternal dominante con 50 por ciento de penetrancia y la presencia de una variante del gen del angiotensinógeno T 235.<sup>90, 226-227</sup>

De todas las teorías el mecanismo fisiopatológico final es la reducción del flujo sanguíneo placentario a partir de las 20 semanas de gestación con isquemia placentaria y sistémica con aumento de las resistencias vasculares periféricas afectando principalmente a riñón, hígado y cerebro.<sup>228</sup>

La preeclampsia severa representa un serio daño a la salud y crea una situación de alto riesgo para la madre y el feto. Ya que la causa exacta permanece desconocida, la terapia continúa siendo dirigida al manejo de la tríada de manifestaciones: hipertensión arterial, edema y proteinuria, así como a la prevención de las complicaciones.<sup>8</sup>

A través de las últimas décadas, se han intentado múltiples esquemas de tratamiento para lograr la estabilización de la paciente, antes durante y después a la interrupción del embarazo, teniendo especial cuidado en el control de la presión, arterial sistémica a través del manejo líquidos, y del uso de antihipertensivos como alfa-metildopa, nitroprusiato, nitroglicerina, hidralazina, labetalol, si bien estos fármacos han ayudado a prevenir las complicaciones de esta entidad nosológica, presentan efectos indeseables y algunos conllevan un alto riesgo para la madre y el producto. Por lo que se



han buscado alternativas terapéuticas como el nifedipino. Levin AC., Doering PL. realizaron una revisión del uso de este fármaco en la enfermedad hipertensiva del embarazo y concluyeron que tradicionalmente sigue siendo la hidralazina la droga de elección para el control agudo de la hipertensión y para el control de sostén la metildopa y como fármaco de segunda elección el nifedipino, aunque existe controversia ya que éste brinda especial protección a la paciente embarazada, pero el beneficio perinatal no está bien establecido.<sup>8</sup> De Souza AR, Amorim MR. realizaron un análisis de la literatura a cerca del uso del nifedipino como tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia, sin embargo, no mencionan sus beneficios en el puerperio, por otro lado este medicamento presenta serios efectos adversos como episodios de hipotensión con la consecuentemente hipoperfusión e isquemia a los órganos blanco, sin embargo, como calcio antagonista brinda el control de la presión arterial a través de la disminución de las resistencias periféricas respetando parcialmente la función cardiaca. Dado que existen otros calcio antagonistas como el diltiazem que ha reportado menos efectos adversos como los mostrados en el estudio multicéntrico de Burris JF, Weir MR es importante explorar estas alternativas terapéuticas.

Diltiazem es un bloqueador de los canales del calcio, ampliamente usado en pacientes no embarazadas en el tratamiento de la hipertensión arterial así como de la angina de pecho, en forma de agente simple, parece no alterar el flujo sanguíneo uterino y no causar hipotensión excesiva.<sup>186, 205, 229 230</sup>, lo que sería muy útil en este tipo de pacientes que presentan hipo perfusión en diferentes órganos. El diltiazem no sólo disminuye la presión arterial sanguínea, sino que también disminuye selectivamente la frecuencia cardiaca con ahorro en el consumo de oxígeno, mejorando la perfusión celular.<sup>186,205,211,232,233</sup> Materson BJ,Reda DJ realizaron un estudio multicéntrico de la Veterans Administration, y el diltiazem fue el mejor entre cinco antihipertensivos (atenolol, tiacida, doxazocina, y captopril) para reducir la presión arterial y tuvo eficacia especial en pacientes ancianos, blancos, y negros.

Nuestro trabajo enfatiza el hecho de que las pacientes con preeclampsia severa no complicada aún responden a un solo medicamento para el control de la hipertensión

arterial, por lo que fue requisito para el ingreso al estudio la evaluación de la función renal y hepática a través de estudios de laboratorio los cuales demostraron ser normales en ambos grupos de estudio.

Las características demográficas entre ambos grupos fueron muy semejantes no existiendo diferencias estadísticas significativas entre edad, edad gestacional, número de partos y método para la resolución del embarazo como se observa en la tabla V.

Al analizar cada uno de los grupos individualmente se encontró que el diltiazem indujo una disminución de la PAM de 27.05 mmHg con un porcentaje de reducción del 21.34 por ciento, la PAS disminuyó 20.53 mmHg con un porcentaje de 13.14 por ciento, la PAD disminuyó 31.07 mmHg con un porcentaje de 27.61 por ciento y por último en cuanto a la FC disminuyó el 8.51 latidos por minuto con un 8.23 por ciento

En cuanto al grupo de nifedipino, se presentó una disminución de la PAM de 15.87 mmHg con un porcentaje de 12.66 por ciento, en la PAS fue de 9.01 mmHg y corresponde a un porcentaje de 5.69 por ciento, la PAD fue de 20.86 mmHg que corresponde al 18.76 por ciento y por último en cuanto a la FC aumentó 10 latidos por minuto que corresponde al 10.39%

Como podemos analizar, en los grupos diltiazem y nifedipino, se disminuyó la presión arterial en las pacientes preeclámplicas puérperas complicadas con preeclampsia severa, cuando se compararon a tiempo cero y a las 48 horas, teniendo significancia estadística, cuando se compararon de forma intragrupal y al compararlos como grupos independientes, resultó que a las 48 horas el más eficaz fue diltiazem con un descenso de la presión arterial en promedio de 10.97 mmHg ó 8.32 por ciento tanto en la PAM, PAS, PAD, mayor al nifedipino. Sin embargo, Sibai refiere que la PAM debe disminuir de 10 a 15% y solo nuestras pacientes con diltiazem cumplieron con ese requisito.

En cuanto a la FC, disminuyó con diltiazem en comparación al nifedipino que se incrementó siendo estadísticamente significativo al compararse entre ambos grupos a las 48 horas con  $p \leq 0.05$

Al analizar el curso temporal de ambos tratamientos tanto de diltiazem como de nifedipino a intervalos de 6 horas durante 48 horas, con diltiazem se presentó un



descenso de la PAM en promedio de 21.85 por ciento y el nifedipino de 11.19 por ciento, siendo capaz el diltiazem de disminuir 12.07 mm Hg en promedio más que el nifedipino.

La PAS disminuyó en promedio el 13.6 por ciento para el diltiazem en comparación al nifedipino que disminuyó en promedio 5.84 por ciento, disminuyendo más el diltiazem 14.75 mmHg que el nifedipino.

La PAD disminuyó en promedio con el diltiazem 28.37 por ciento y para el nifedipino 16.98 por ciento, disminuyendo el diltiazem en promedio 11.27 mmHg en comparación al nifedipino.

Como podemos observar ambos medicamentos descendieron la PA tanto en el grupo de diltiazem como el grupo de nifedipino en los intervalos de 6 horas durante 48 horas resultando más eficaz el diltiazem con un descenso promedio tanto de la PAM, PAS, PAD de 12.69 mmHg con un 9.95 por ciento.

Sibai BM, Brown MA, von Dadelszen. Refieren que la meta del tratamiento es disminuir la presión arterial de manera gradual para evitar la hipotensión arterial por lo que se debe disminuir la PAM entre el 15 y el 25 por ciento y en forma general una presión arterial sistólica de 140 mmHg y una presión arterial diastólica de 90 mmHg, cifras adecuadas para evitar la Hemorragia Cerebral y las complicaciones cardiovasculares.

En nuestro estudio al analizar los grupos en forma individual y a las 48 horas el diltiazem presentó un descenso en la PAM de 27.05 mmHg con un 21.34 por ciento siendo eficaz en el control de la presión arterial en las pacientes pre eclámpicas puérperas complicadas con preeclampsia severa ya que cumple los criterios como lo refiere la literatura internacional, así el nifedipino presentó un descenso en la PAM de 15.87 mmHg que corresponde al 12.66 por ciento siendo estadísticamente significativo por lo que también es eficaz en el control de estas pacientes.

Barton J, Sibai BM, utilizan la PAM para valorar el descenso de la presión arterial ya que ésta representa la presión de perfusión de los órganos y que es obtenida

en base a la presión arterial sistólica y diastólica por lo que nuestro estudio se compara también con la PAM en sus diferentes tiempos.

Al analizar nuestro estudio a través del tiempo en intervalos de 6 horas durante 48 horas encontramos que el diltiazem disminuyó la PAM en promedio de 27.05 mmHg que corresponde a un 21.85 por ciento por lo que también resultó ser eficaz en el control de la presión arterial de las pacientes con preeclampsia severa puérperas, así como el nifedipino el cual disminuyó en promedio el 15.87 mmHg que es igual a 11.19 por ciento y al compararlos entre grupos también presentaron significancia estadística con  $p < 0.05$  a favor del diltiazem, como lo mencionan los autores como Sibai BM como meta en el control de la presión arterial en estas pacientes resultando más eficaz el diltiazem como ya se menciona.

En cuanto a la FC cabe destacar que mientras el grupo de pacientes tratadas con diltiazem mostró una disminución de la frecuencia cardíaca el grupo tratado con nifedipino mostró un aumento estadísticamente significativo de este parámetro, Este incremento en la FC muy probablemente se deba a que el nifedipino es un antagonista de canales calcio más potente que el diltiazem por que se ha visto que despierta los reflejos simpáticos produciendo taquicardia.

Furbey CD., Pasty BM., Cherney D., Stratus S. refieren que el nifedipino es eficaz en el control de la presión arterial, pero también tienen efectos adversos graves como isquemia cerebral, isquemia miocárdica y taquicardia, esto probablemente debido a que este fármaco disminuye bruscamente la resistencia periférica lo que lleva al desarrollo de episodios de hipotensión y al despertar los reflejos del sistema nervioso autónomo se presentan picos de hipertensión como se observó durante el desarrollo de este trabajo y a continuación se refiere.

En el grupo de diltiazem se presentó un 18 por ciento episodios de hipotensión con un total de 5 episodios en 48 horas y tres pacientes afectadas, en comparación al nifedipino se presentó un 78 por ciento de episodios de hipotensión siendo 44 episodios en 48 horas con un total de 15 pacientes afectados como hemos podido observar ambos medicamentos administrados por vía oral son eficaces para el control de la presión



arterial en pacientes pre eclámpicas puérperas más sin embargo el diltiazem resulto ser mas seguro en el manejo de estas pacientes, ya que como observamos en un momento dado en el tratamiento con nifedipino se tiene el riesgo de presentar mas episodios de hipotensión, no así con el diltiazem, lo cual hace que este medicamento sea otra alternativa terapéutica en estos pacientes.

En lo que se refiere a los episodios de hipertensión arterial estos no se presentaron en el grupo de diltiazem, sin embargo, en el grupo de nifedipino se encontró en una frecuencia del 33 por ciento siendo 24 episodios en 48 horas con 7 pacientes afectadas.

William BM., Meter AM., Challenor VF. Lobo J.,Castañeda Hernández. Han estudiado al nifedipino y refieren una disminución del 25 por ciento de la presión arterial diastólica a cifras menores de 70 mmHg, así como riesgos de enfermedad cardiovascular aguda o enfermedad vascular cerebral isquémica como observamos nuestro estudio concuerda con lo descrito en la literatura aunque no se presentaron eventos cardiovasculares o cerebrales agudos.

El presente estudio demostró que la administración vía oral de diltiazem 60 mg es efectivo y seguro para el control de la presión arterial en la paciente preeclámptica puérpera con un promedio de  $2.4 \pm 0.13$  días de estancia hospitalaria en comparación al nifedipino que fue en promedio de  $4.57 \pm 0.29$  días con un ahorro de  $2.17 \pm 0.16$  días que traducidos en pesos y en día cama en Terapia Intensiva, sería un beneficio importante para la institución.

En nuestro estudio la disminución de la presión arterial media, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica fue a las 6 horas tanto del grupo de diltiazem como del nifedipino a la dosis y horario indicado y se mantuvieron en forma constante durante 24 horas. Sin embargo, solo el grupo tratado con diltiazem alcanzó los estándares de disminución de la presión arterial manejados en la literatura internacional para que el medicamento sea designado como eficaz.



En definitivo el diltiazem es más eficaz, y más seguro en el control de la presión arterial de las pacientes preeclámpticas puérperas con preeclampsia severa que el nifedipino como se demostró en nuestro estudio.

La falta de eficacia del nifedipino en esta población podría deberse a la idiosincrasia de la población, por que como ya se ha estudiado el nifedipino tiene un comportamiento farmacocinéticamente diferente en población mexicana lo que abre la posibilidad de continuar con este estudio en otro tipo de población.



## 9. Conclusiones

1. En las pacientes del Hospital de la Mujer solo el diltiazem mostró eficacia según los parámetros establecidos por Sibai donde reporta que presentaron un descenso de la presión arterial de un 15 a 20%.

2. El tratamiento con diltiazem se observó un control más uniforme de la presión arterial en comparación con el tratamiento con nifedipino en mujeres con preeclampsia severa en puerperio en el Hospital de la Mujer.

3. La presencia de efectos adversos en el grupo de diltiazem fueron menores en comparación al nifedipino con diferencias estadísticamente significativas.

4. El tratamiento con diltiazem en el control de la hipertensión arterial en pacientes del Hospital de la Mujer con preeclampsia severa en el puerperio es efectiva y segura al mejorar el tiempo de control de la misma, así como al disminuir los días de estancia hospitalaria.



## 10 Perspectivas

En base a los resultados obtenidos en la presente tesis propongo como posibles nuevos estudios los siguientes:

1. Eficacia del diltiazem en el control de la presión arterial en el Síndrome de HELLP en pacientes puérperas.
2. Eficacia del diltiazem en el control de la presión arterial en pacientes puérperas con Eclampsia.



## 11.- Bibliografía.

1. Helewa ME. Hypertensive disorders of pregnancy: Canadian renaissance. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:350-6.
2. Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:115-9.
3. Brown MA, Robinson A, Jones M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing? *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:474-80.
4. Livingston JC, Maxwell BD. Preeclampsia: theories and speculations. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:145-8.
5. von Dadelszen P, Menzies J, Magee LA. The complications of hypertension in pregnancy. *Minerva Med* 2005;96:287-302.
6. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
7. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-46.
8. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
9. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:999-1011.
10. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-8.
11. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005;11:749-57.
12. Magee LA, von Dadelszen P. The management of severe hypertension. *Semin Perinatol* 2009;33:138-42.
13. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-10.
14. Brown MA, de Swiet M. Classification of hypertension in pregnancy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999;13:27-39.
15. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725-33.
16. Neilson JP, Lavender T, Quenby S, Wray S. Obstructed labour. *Br Med Bull* 2003;67:191-204.
17. Maternal mortality -- revised WHO estimates alarming. *Indian Med Trib* 1996;4:1, 4.
18. Maternal mortality. *Boston Globe* 1996:[1] p.
19. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
20. Poole JH, Long J. Maternal mortality--a review of current trends. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004;16:227-30.
21. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
22. Gupta N, Kumar S, Saxena NC, Nandan D, Saxena BN. Maternal mortality in seven districts of Uttar Pradesh--an ICMR task force study. *Indian J Public Health* 2006;50:173-8.
23. Betran AP, Wojdyla D, Posner SF, Gulmezoglu AM. National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *BMC Public Health* 2005;5:131.
24. Barns T. Obstetric mortality and its causes in developing countries. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:345-8.



25. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:547-53.
26. Trejo Ramirez CA. [Maternal mortality. Evolution of its study in Mexico over the past 25 years]. *Ginecol Obstet Mex* 1997;65:317-25.
27. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost* 2006;4:2367-72.
28. Liu Y, Chang L, Zhong C, Huang C. [Clinical analysis of 80 perinatal death from hepatic diseases in pregnancy]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2002;16:373-6.
29. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
30. Williams WW, Jr., Ecker JL, Thadhani RI, Rahemtullah A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2005. A 29-year-old pregnant woman with the nephrotic syndrome and hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2590-600.
31. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004;70:2317-24.
32. Haddad N, da Silva MB. [Neoplasm mortality in women in reproductive age (15 to 49 years) in the State of Sao Paulo, Brazil, from 1991 to 1995]. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:221-30.
33. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:102-6.
34. Villanueva LA, Pedernera E, Garcia-Lara E. [Physiopathologic bases for preeclampsia: a hypothesis]. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:246-52.
35. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
36. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
37. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:309-16.
38. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:441-59.
39. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:430-40.
40. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
41. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447-62.
42. Rey E. Preeclampsia and neonatal outcomes in chronic hypertension: comparison between white and black women. *Ethn Dis* 1997;7:5-11.
43. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-41.
44. Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1061-2.
45. Kaur R, Jain V, Khuller M, Gupta I, Sherawat BS. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:929-33.
46. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-8.
47. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta* 2006;27:56-61.
48. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H541-50.



49. Isler CM, Martin JN, Jr. Preeclampsia: pathophysiology and practice considerations for the consulting nephrologist. *Semin Nephrol* 2002;22:54-64.
50. Sanchez SE, Zhang C, Williams MA. The influence of maternal triglyceride levels on infant birth weight in Peruvian women with pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:328-33.
51. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:935-8.
52. LaMarca BD, Alexander BT, Gilbert JS, et al. Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: a central role for endothelin? *Gend Med* 2008;5 Suppl A:S133-8.
53. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:422-35.
54. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994;266:1508-18.
55. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12:747-55.
56. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-74.
57. Brosens I, Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972;79:794-9.
58. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-91.
59. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008;52:805-6.
60. Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006;13:591-9.
61. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004;43:988-92.
62. Wolf M, Hubel CA, Lam C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6239-43.
63. Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1330-8.
64. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
65. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
66. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103-13.
67. Chinni E, Colaizzo D, Tiscia GL, et al. Markers of haemostasis and angiogenesis in placentae from gestational vascular complications: Impairment of mechanisms involved in maintaining intervillous blood flow. *Thromb Res* 2009.
68. Chinni E, Tiscia GL, Colaizzo D, Vergura P, Margaglione M, Grandone E. Annexin V expression in human placenta is influenced by the carriership of the common haplotype M2. *Fertil Steril* 2009;91:940-2.
69. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770-5.
70. Foyouzi N, Norwitz ER, Tsen LC, Buhimschi CS, Buhimschi IA. Placental growth factor in the cerebrospinal fluid of women with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92:32-7.
71. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:372-86.
72. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.



73. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1034-41.
74. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:268 e1-9.
75. Gilbert JS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension* 2009;53:399-403.
76. Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD, Nicolaides KH. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:871-6.
77. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:40 e1-7.
78. Savvidou MD, Yu CK, Harland LC, Hingorani AD, Nicolaides KH. Maternal serum concentration of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and vascular endothelial growth factor in women with abnormal uterine artery Doppler and in those with fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1668-73.
79. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:1-2.
80. Morgan T, Ward K. New insights into the genetics of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:14-23.
81. Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002;57:203-15.
82. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:39-66.
83. Lachmeijer AM, Nosti-Escanilla MP, Bastiaans EB, et al. Linkage and association studies of IL1B and IL1RN gene polymorphisms in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:23-38.
84. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arnggrimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:94-113.
85. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med* 2008;36:38-58.
86. Ward K. Searching for genetic factors underlying pre-eclampsia: recent progress and persistent challenges. *Minerva Ginecol* 2008;60:399-419.
87. Shobu T, Sageshima N, Tokui H, et al. The surface expression of HLA-F on decidual trophoblasts increases from mid to term gestation. *J Reprod Immunol* 2006;72:18-32.
88. Ohta K, Kobashi G, Hata A, et al. Association between a variant of the glutathione S-transferase P1 gene (GSTP1) and hypertension in pregnancy in Japanese: interaction with parity, age, and genetic factors. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:653-9.
89. Morgan L, Crawshaw S, Baker PN, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Maternal and fetal angiotensinogen gene allele sharing in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:244-51.
90. Morgan L, Foster F, Hayman R, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion-deletion polymorphism in normotensive and pre-eclampsic pregnancies. *J Hypertens* 1999;17:765-8.
91. Kobashi G, Shido K, Hata A, et al. Multivariate analysis of genetic and acquired factors; T235 variant of the angiotensinogen gene is a potent independent risk factor for preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:143-7.
92. Kobashi G, Yamada H, Ohta K, Kato E, Ebina Y, Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am J Med Genet* 2001;103:241-4.



93. Bashford MT, Hefler LA, Vertrees TW, Roa BB, Gregg AR. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1345-50; discussion 50-1.
94. Corthorn J, Germain AA, Chacon C, et al. Expression of kallikrein, bradykinin b2 receptor, and endothelial nitric oxide synthase in placenta in normal gestation, preeclampsia, and placenta accreta. *Endocrine* 2006;29:491-9.
95. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1146-50.
96. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? *Hypertension* 2005;46:1252-3.
97. Currie L, Peek M, McNiven M, Prosser I, Mansour J, Ridgway J. Is there an increased maternal-infant prevalence of Factor V Leiden in association with severe pre-eclampsia? *BJOG* 2002;109:191-6.
98. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20.
99. Gamzu R, Barshtein G, Tsipis F, et al. Pregnancy-induced hypertension is associated with elevation of aggregability of red blood cells. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;27:163-9.
100. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:24-33.
101. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 2006;13:680-6.
102. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:807-16.
103. Habek D, Bobic MV, Habek JC. Oncotic therapy in management of preeclampsia. *Arch Med Res* 2006;37:619-23.
104. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep* 2006;58 Suppl:69-74.
105. Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in pre-eclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res* 2004;38:913-8.
106. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-7.
107. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
108. Boger RH, Bode-Boger SM, Matsuoka H, et al. Is asymmetric dimethylarginine a novel marker of atherosclerosis? *Circulation* 2000;101:E160-1.
109. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:975-82.
110. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1040-6.
111. Qiu C, Phung TT, Vadachkoria S, Muy-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA. Oxidized low-density lipoprotein (Oxidized LDL) and the risk of preeclampsia. *Physiol Res* 2006;55:491-500.
112. Carbonne B, Mace G, Cynober E, Milliez J, Cabane J. Successful pregnancy with the use of nitric oxide donors and heparin after recurrent severe preeclampsia in a woman with scleroderma. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e6-7.
113. Lindheimer MD, Sibai BM. Antioxidant supplementation in pre-eclampsia. *Lancet* 2006;367:1119-20.
114. Siroen MP, Teerlink T, Bolte AC, et al. No compensatory upregulation of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:7-13.



115. Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1456-61.
116. Walsh SW, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1007-12.
117. Sibai B, Romero R, Klebanoff MA, et al. Maternal plasma concentrations of the soluble tumor necrosis factor receptor 2 are increased prior to the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:630 e1-8.
118. Fraser R, Walker JJ, Ekbote UV, Martin KL, McShane P, Orsi NM. Interleukin-4 -590 (C>T), toll-like receptor-2 +2258 (G>A) and matrix metalloproteinase-9 -1562 (C>T) polymorphisms in pre-eclampsia. *BJOG* 2008;115:1052-6; discussion 6.
119. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999;48:892-6.
120. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-12.
121. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, et al. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007;50:523-30.
122. Forest JC, Girouard J, Masse J, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1373-80.
123. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:347-58.
124. Barrilleaux PS, Martin Jr JN. Hypertension therapy during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:22-34.
125. Longo SA, Dola CP, Pridjian G. Preeclampsia and eclampsia revisited. *South Med J* 2003;96:891-9.
126. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
127. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:381-6.
128. Frishman WH, Schlocker SJ, Awad K, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev* 2005;13:274-84.
129. Frishman WH, Veresh M, Schlocker SJ, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:502-11.
130. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:858-61.
131. Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:862-6.
132. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84.
133. Clark SL, Greenspoon JS, Aldahl D, Phelan JP. Severe preeclampsia with persistent oliguria: management of hemodynamic subsets. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:490-4.
134. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7.
135. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990;76:1061-9.
136. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1443-8.



137. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:958-66.
138. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 2009;26:441-6.
139. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67-75.
140. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:242-6.
141. Menzies J, Magee LA, Li J, et al. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;110:121-7.
142. Small MJ, Kershaw T, Frederic R, et al. Characteristics of preeclampsia- and eclampsia-related maternal death in rural Haiti. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:343-8.
143. Barry C, Fox R, Stirrat G. Upper abdominal pain in pregnancy may indicate preeclampsia. *BMJ* 1994;308:1562-3.
144. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:133-8.
145. von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, et al. Evidence-based management for preeclampsia. *Front Biosci* 2007;12:2876-89.
146. Cote AM, Lam EM, von Dadelszen P, Mattman A, Magee LA. Monitoring Renal Function in Hypertensive Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2009.
147. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481 e1-7.
148. Barton JR, Witlin AG, Sibai BM. Management of mild preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:455-69.
149. Walters BN, Walters T. Pre-eclampsia. *Med J Aust* 1989;150:47.
150. Moodley J. Hypertensive emergencies in pregnancies in underresourced countries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:91-5.
151. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Walkinshaw SA. Control of hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:429-36.
152. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1464-6.
153. Magee LA. Review: drugs for mild-to-moderate hypertension in pregnancy reduce risk for severe hypertension but not preeclampsia. *ACP J Club* 2007;147:9.
154. Magee LA. Review: Drugs for mild to moderate hypertension in pregnancy reduce the risk of severe hypertension but not pre-eclampsia. *Evid Based Med* 2007;12:116.
155. Podymow T, August P, Umans JG. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Semin Nephrol* 2004;24:616-25.
156. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:178-90.
157. Di Santo S, Sager R, Andres AC, Guller S, Schneider H. Dual in vitro perfusion of an isolated cotyledon as a model to study the implication of changes in the third trimester placenta on preeclampsia. *Placenta* 2007;28 Suppl A:S23-32.
158. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-63.
159. Dyer RA, Anthony J, Ledebor Q, James MF. Cardiovascular responses to the change from the left lateral to the upright position in pregnant hypertensives. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:208-13.
160. Gregg AR. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:223-41, v.



161. LaMarca B, Parrish M, Ray LF, et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. *Hypertension* 2009;54:905-9.
162. Lipu, Song Y, Tian Y. [Glycosylated high density lipoprotein in diabetes related to pregnancy induced hypertension]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997;32:616-9.
163. Witlin AG, Sibai BM. Hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:533-44.
164. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1174-7.
165. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:623-7.
166. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:883-9.
167. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520-6.
168. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1173-7.
169. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:506-12.
170. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN, Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:29-33.
171. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Romano D, Mancinelli S, De Carolis MP. The use of nifedipine as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. *Minerva Ginecol* 1994;46:279-84.
172. Walters BN, Walters T. Hypertension in the puerperium. *Lancet* 1987;2:330.
173. Barrilleaux PS, Martin JN, Jr., Klausner CK, Bufkin L, May WL. Postpartum intravenous dexamethasone for severely preeclamptic patients without hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:843-8.
174. Isler CM, Barrilleaux PS, Rinehart BK, Magann EF, Martin JN, Jr. Postpartum seizure prophylaxis: using maternal clinical parameters to guide therapy. *Obstet Gynecol* 2003;101:66-9.
175. Friedman SA, Schiff E, Lubarsky SL, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia remote from term. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:470-8.
176. Vaczy L, Lenner A, Molnar A. Treatment of pregnancy toxemia with alpha-blocking agents. *Acta Chir Acad Sci Hung* 1971;12:7-15.
177. Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:143-51.
178. Brown MA, McCowan LM, North RA, Walters BN. Withdrawal of nifedipine capsules: jeopardizing the treatment of acute severe hypertension in pregnancy? *Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Med J Aust* 1997;166:640-3.
179. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:308-9.
180. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004;116:44-9.
181. Whyte KA, Greenfield SA. Expression of voltage-dependent calcium channels in the embryonic rat midbrain. *Brain Res Dev Brain Res* 2002;139:189-97.
182. Lechner W. [Calcium antagonists in pregnancy as an antihypertensive and tocolytic agent]. *Wien Med Wochenschr* 1993;143:519-21.
183. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-57.



184. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:34-57.
185. Borchard U. Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24 Suppl 2:S85-91.
186. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
187. Conlin PR, Williams GH. Use of calcium channel blockers in hypertension. *Adv Intern Med* 1998;43:533-62.
188. Messerli FH, Michalewicz L. Safety of heart rate-lowering calcium antagonists: lessons from controlled trials. *Am Heart J* 1997;134:S21-4.
189. Thadani U, Glasser S, Bittar N, Beach CL. Dose-response evaluation of once-daily therapy with a new formulation of diltiazem for stable angina pectoris. Diltiazem CD Study Group. *Am J Cardiol* 1994;74:9-17.
190. Pool PE, Thadani U, Miller AB, Fromell GJ, Eff J. Conversion from immediate-release to extended-release diltiazem in angina pectoris. *Clin Cardiol* 1994;17:484-8.
191. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997;80:1453-8.
192. Bigger JT, Jr., Coromilas J, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Kleiger RE. Effect of diltiazem on cardiac rate and rhythm after myocardial infarction. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1990;65:539-46.
193. Akerman S, Williamson DJ, Goadsby PJ. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Br J Pharmacol* 2003;140:558-66.
194. Laragh JH, Held C, Messerli F, Pepine C, Sleight P. Calcium antagonists and cardiovascular prognosis: a homogeneous group? *Am J Hypertens* 1996;9:99-109.
195. Boyd RA, Chin SK, Don-Pedro O, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem and its metabolites in healthy adults after a single oral dose. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:408-19.
196. Kates RE. Calcium antagonists. Pharmacokinetic properties. *Drugs* 1983;25:113-24.
197. Pershadsingh HA, Grant N, McDonald JM. Association of diltiazem therapy with increased insulin resistance in a patient with type I diabetes mellitus. *JAMA* 1987;257:930-1.
198. Buckley MM, Grant SM, Goa KL, McTavish D, Sorkin EM. Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1990;39:757-806.
199. Isshiki T, Amodeo C, Messerli FH, Pegram BL, Frohlich ED. Diltiazem maintains renal vasodilation without hyperfiltration in hypertension: studies in essential hypertension man and the spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1:359-66.
200. Blackshear JL, Orlandi C, Williams GH, Hollenberg NK. The renal response to diltiazem and nifedipine: comparison with nitroprusside. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:37-43.
201. Carosati E, Budriesi R, Ioan P, et al. Stereoselective behavior of the functional diltiazem analogue 1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-2-(2-thienyl)pyrrolidine, a new L-type calcium channel blocker. *J Med Chem* 2009;52:6637-48.
202. Messerli FH, Weiner DA. Are all calcium antagonists equally effective for reducing reinfarction rate? *Am J Cardiol* 1993;72:818-20.
203. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000;86:275-9.
204. Schulz J, Lubnau E, Grossmann M, Ruck W. Double-blind, randomized study of the anti-anginal and anti-ischaemic efficacy of fendiline and diltiazem in patients with coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 1991;12:521-39.

205. Downing SJ, Edwards D, Hollingsworth M. Diltiazem pharmacokinetics in the rat and relationship between its serum concentration and uterine and cardiovascular effects. *Br J Pharmacol* 1987;91:735-45.
206. Maoz E, Grossman E, Thaler M, Rosenthal T. Carbamazepine neurotoxic reaction after administration of diltiazem. *Arch Intern Med* 1992;152:2503-4.
207. Amodeo C, Kobrin I, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension. *Circulation* 1986;73:108-13.
208. Vrolix MC, Sionis D, Piessens JH, Van Lierde J, Willems JL, De Geest H. Coronary hemodynamics and coronary flow reserve after intracoronary diltiazem in humans. *Am J Cardiol* 1991;68:1633-7.
209. Tilton RG, Williamson EK, Cole PA, Larson KB, Kilo C, Williamson JR. Coronary vascular hemodynamic and permeability changes during reperfusion after no-flow ischemia in isolated, diltiazem-treated rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:424-36.
210. Burris JF, Weir MR, Oparil S, Weber M, Cady WJ, Stewart WH. An assessment of diltiazem and hydrochlorothiazide in hypertension. Application of factorial trial design to a multicenter clinical trial of combination therapy. *JAMA* 1990;263:1507-12.
211. Griffin KA, Hacıoglu R, Abu-Amarah I, Loutzenhiser R, Williamson GA, Bidani AK. Effects of calcium channel blockers on "dynamic" and "steady-state step" renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1136-43.
212. Lobo J, Jack DB, Kendall MJ. The intra- and inter-subject variability of nifedipine pharmacokinetics in young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:57-60.
213. Challenor VF, Waller DG, Gruchy BS, Renwick AG, George CF. Food and nifedipine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:248-9.
214. Challenor VF, Waller DG, Renwick AG, Gruchy BS, George CF. The trans-hepatic extraction of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:473-7.
215. Castaneda-Hernandez G, Hoyo-Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta FJ. Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. *J Clin Pharmacol* 1993;33:140-5.
216. Bursztyń M, Motro M, Grossman E, Shemesh J. Accelerated coronary artery calcification in mildly reduced renal function of high-risk hypertensives: a 3-year prospective observation. *J Hypertens* 2003;21:1953-9.
217. Hoyo-Vadillo C, Castaneda-Hernandez G, Herrera JE, et al. Pharmacokinetics of oral nifedipine: relevance of the distribution phase. *J Clin Pharmacol* 1989;29:251-6.
218. Castaneda-Hernandez G, Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Flores-Murrieta FJ. Interethnic variability in nifedipine disposition: reduced systemic plasma clearance in Mexican subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:433-4.
219. Bohlooli S, Mahmoudian M, Skellern GG, Grant MH, Tettey JN. Metabolism of the dihydropyridine calcium channel blockers mebudipine and dibudipine by isolated rat hepatocytes. *J Pharm Pharmacol* 2004;56:1469-75.
220. Wilkinson MF, Barnes S. The dihydropyridine-sensitive calcium channel subtype in cone photoreceptors. *J Gen Physiol* 1996;107:621-30.
221. Palma-Aguirre JA, Nava Rangel J, Hoyo-Vadillo C, et al. Influence of Mexican diet on nifedipine pharmacodynamics in healthy volunteers. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:85-6.
222. Vidal-Garate J, Castaneda Hernandez G, Hoyo Vadillo C, et al. [Clinical and pharmacokinetic comparison of 2 oral preparations of nifedipine: 10 mg capsules and 20 mg delayed-release tablets]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59:73-80.
223. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG* 2000;107:792-4.
224. Renwick AG, Le Vie J, Challenor VF, Waller DG, Gruchy B, George CF. Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:351-5.
225. Hoyo-Vadillo C, Castaneda-Hernandez G, Herrera JE, et al. Pharmacokinetics of nifedipine slow release tablet in Mexican subjects: further evidence for an oxidation polymorphism. *J Clin Pharmacol* 1989;29:816-20.



226. Kobashi G, Hata A, Shido K, et al. Association of a variant of the angiotensinogen gene with pure type of hypertension in pregnancy in the Japanese: implication of a racial difference and significance of an age factor. *Am J Med Genet* 1999;86:232-6.
227. Kobashi G, Hata A, Fujimoto S. [Association of pregnancy-induced hypertension with a molecular variant of angiotensinogen gene]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1995;47:497-8.
228. Morgan MA, Thurnau GR. Pregnancy-induced hypertension without proteinuria: is it true preeclampsia? *South Med J* 1988;81:210-3.
229. Saseen JJ, Carter BL. Dual calcium-channel blocker therapy in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother* 1996;30:802-10.
230. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension* 1996;28:109-14.



## Anexo 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### EFICACIA DE DILTIAZEM PARA EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL EN PACIENTES CON PUERPERIO COMPLICADO CON PREECLAMPSIA SEVERA

Mi médico me ha informado sobre el objetivo del presente estudio con diltiazem vs nifedipina vía oral, el cuál está indicado como tratamiento de la hipertensión arterial descontrolada en la preeclampsia severa. Para ingresar a este estudio, deberé presentar al menos uno de los siguientes síntomas típicos de vasospasmo, así como T.A. 160/110 asociado a otros síntomas.

Este estudio consiste en el paso de la visita en UCI donde se me evaluará clínicamente así que estaré monitorizada tanto de la Presión Arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, electrocardiograma me ha explicado que este medicamento es tan eficaz como la nifedipina, que es mejor tolerado por los pacientes, con menos efectos adversos pero que no se a manejado en pacientes con mi enfermedad y que además existen dos grupos de tratamiento y que ni el yo sabremos en cual estoy hasta el final del estudio.

También me ha explicado que cualquiera de las dos medicinas controla adecuadamente mi enfermedad pero que soy libre de retirarme de estudio en el momento que yo lo desee, y que en caso necesario me dará tratamiento crisis hipertensiva, independientemente del grupo experimental en que me encuentre.

He otorgado libremente mi autorización para participar en el presente estudio y mi médico tratante me ha explicado claramente el propósito de dicho estudio, el cuál será evaluar la Eficacia del diltiazem vía oral para el control de mi presión arterial comparándolo con nifedipina vía oral el cual se usa para el mismo fin.

Asimismo, he sido informado(a) que si soy alérgico(a) o presento una reacción alérgica al medicamento no podré participar en este estudio.

Se me explicó acerca de las posibles reacciones adversas que pudiesen ocurrir al tomar el diltiazem, tales como: mareo, cefalea, náuseas, hipotensión, lipotimia, vómito, pulso lento, prurito, rash y posibles reacciones de hipersensibilidad. En caso de alguna complicación o efecto adverso que sea secundario a la administración del mismo la Institución le ofrecerá el tratamiento adecuado hasta la resolución de la misma .

He sido plenamente informado (a) que durante cualquier momento o fase del estudio puedo libremente retirar mi consentimiento o participación en el mismo, sin mediar razón alguna y sin existir ninguna obligación.

Mediante la firma de participación en este documento, autorizo a que los datos en relación con mi enfermedad, sean registrados para los fines de la presente investigación clínica y para que en caso necesario, sean supervisados por las Autoridades de Salud locales o por los representantes legales del estudio, siempre y cuando se manejen de manera confidencial y anónimamente. La información de tipo personal deberá ser tratada con absoluta confidencialidad y no deberá presentarse públicamente. Los representantes legales de la investigación, a quienes autorizo el acceso a los datos clínicos, han aceptado por escrito manejar mis datos confidencialmente. La revelación de la identidad a las autoridades de salud deberá ser exclusivamente mediante el uso de las iniciales y fecha de nacimiento. Este estudio cumple con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana y con los acuerdos internacionales de Helsinki para realizar estudios en humanos.

Si se tiene alguna duda con respecto a esta investigación se puede llamar al \_\_\_\_\_ con \_\_\_\_\_ y esta persona le puede aclarar cualquier duda de los procedimientos, riesgos o beneficios relacionados con esta investigación. Además si le queda alguna duda sobre este consentimiento informado, puede preguntarle sus dudas a los investigadores responsables del estudio

Toda la información que se obtenga del estudio será tratada de forma confidencial, su identidad nunca será revelada.

ESTOY ENTERADO DE LOS PROCEDIMIENTOS, RIESGOS Y BENEFICIOS DE ESTA INVESTIGACIÓN

DECLARO QUE ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO TITULADO.

EFICACIA DEL DILTIAZEM VIA ORAL VS NIFEDIPINA VIA ORAL EN EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA EN PUERPERIO.

ESTOY ENTERADO QUE DEBO REPORTAR CUALQUIER SÍNTOMA QUE SE ME PRESENTE MIENTRAS ESTOY EN EL TRATAMIENTO.

ACEPTO QUE LA TODA LA INFORMACIÓN y MATERIAL BIOLÓGICO PRODUCTO DE ESTE ESTUDIO PUEDAN SER UTILIZADA PARA ESTE Y OTROS ESTUDIOS FUTUROS, ASÍ COMO QUE PUEDA SER DIVULGADA

CIENTIFICAMENTE BAJO ESTRUCTURA CONFIDENCIALIDAD, RENUNCIANDO A CUALQUIER RECLAMO FUTURO.



Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

En caso de existir sospecha(s) de RAMs por favor escriba la fecha de inicio para cada una de las reacciones, identificación del paciente, numero de expediente, el medicamento administrado, dosis administrada, inicio de las reacciones, características de las misma y acciones realizadas.

Dirección \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**TESTIGOS:**

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

**PERSONA QUE DIO INFORMACIÓN SOBRE LA INVESTIGACIÓN:**

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

## Anexo 2

### FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

1. Reporte ante la más mínima sospecha que el medicamento pueda ser un factor contribuyente según el cuadro clínico del paciente.

2. La información contenida en este reporte es información epidemiológica, por lo tanto tiene carácter confidencial y se utilizará únicamente con fines sanitarios.

**REACCION (ES) ADVERSA (S) A MEDICAMENTO (S) (RAMs) SOSPECHADA (S)**

#### 4.- OTROS DIAGNOSTICO Y OBSERVACIONES ADICIONALES

(Por ejemplo: registro sanitario, número de lote, fecha de vencimiento, características físicas del producto, peso del paciente, falla renal, falla hepática, embarazo, otros

Antecedentes del paciente, respuesta al retiro del medicamento, a la reexposición y cualquier otra información que se considere pertinente)



### 5. IDENTIFICACIÓN DE QUIEN REPORTA

<b>QUIEN REPORTA</b>	<b>PROFESION</b>	<b>DIRECCION</b>	<b>TELEFONO O CORREO ELECTRONICO</b>
----------------------	------------------	------------------	--------------------------------------



**SECRETARIA DE SALUD**  
**SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO**  
**DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.**

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

### SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA  
 PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

<b>DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)</b>	<b>No DE NOTIFICACION (general)</b>	<b>No DE NOTIFICACION (laboratorio)</b>	<b>FECHA:</b> 
--	-------------------------------------	---	-------------------

#### 1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Estatura (cm)	Peso (kg)
	Año	Mes	Día	Años	Meses			

#### 2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción Día Mes Año	Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe

#### 3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fechas de la Administración Inicio Término	Motivo de Prescripción



DIA MES AÑO			DIA MES AÑO		
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No			¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe		

#### 4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.

EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE



03-021

#### 5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

#### 6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional
TELEFONO:		TELEFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	



NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA

REACCION ADVERSA.

### INSTRUCTIVO DE LLENADO

#### SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)  
 ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS  
 GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpfeum @  
 mpsnet.com.mx

#### 1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a  **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b  **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c  **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d  **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e  **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f  **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

#### 2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a  **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento
- b  **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c  **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

#### 3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a  Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la
  - b
  - c
  - d
  - e
  - f
  - g  farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
  - h  **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

#### 4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a  Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

#### 5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a  Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

#### 6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a  Para laboratorios productores

Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el

laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación.

Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

- b  Notificador Inicial

Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

**NOTA:** Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.

Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

#### CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-



1999

ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

### Anexo 3

#### Recolección de datos

Servicio \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso \_\_\_\_\_ Fecha de Egreso \_\_\_\_\_

Diagnóstico Ingreso \_\_\_\_\_

Diagnóstico Egreso \_\_\_\_\_

Edad gestacional \_\_\_\_\_ Gesta \_\_\_\_\_

Parto \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_

	6	12	18	24	30	36	42	48
<b>TA</b>								
<b>FC</b>								
<b>FR</b>								
<b>PAM</b> (PAM = 2(D) + S/3)								



**Monitoreo Médico.**

**VIII. Notas de enfermería:**

Turno matutino:	ENF. _____	IX. Parámetros hemodinámicos	XI: Taller de gases arteriales	XV: APACHE II
		SC	CaO <sub>2</sub>	Puntuación
		PAM	O <sub>2</sub>	1. 12 parámetros:
		GC	D(a-v)O <sub>2</sub>	2. Edad:
		IGC	Catodocultivos	3. Antecedente de patología crónica:
		PCP	PAO <sub>2</sub>	Total:
		RVS	CO <sub>2</sub>	
		IRVS	Índice de Kirby	
		RVP	EO <sub>2</sub>	
		IRVP	IR	
		VL		
		IVL		
		TLVI		
		TLVII		
		TLVD		
Turno vespertino:	ENF. _____	ITLVD	XII. Resultados de laboratorio:	XVI: Apoyo Mecánico Ventilatorio
		DO <sub>2</sub>	Bh	Tipo de ventilador:
		IDO <sub>2</sub>	QS	Medio ventilatorio
		VO <sub>2</sub>	PFH	EO <sub>2</sub>
			ES	FR <sub>2</sub>
			EGO	VC
			Tp, Tpa, plaquetas	Presión pico
			GASOMETRIA	PREP
			Rx. De torax y/o abdomen:	PIO <sub>2</sub>
			Electrocardiograma:	Presión soporte
			XIII. Cultivos	
Turno nocturno:	ENF. _____	X. Monitoreo renal:	XIV. Nutrición parenteral:	XVII. Electrolytos séricos
		DH (ml/kg/min)	Requerimientos calóricos totales:	Na
		Depuración de creatinina	CHD:	K
		FENA	Lípidos:	
		Índice de falla renal	Proteínas:	
		Presión oncótica	N <sub>2</sub>	
		ACT	Rel. Cal. Proteínas/no proteínas:	
		ACA	Tasa de infusión de glucosa:	HR.
		Déficit de agua	Edad:	VII. DEXTROSOTIX
		Déficit de K	Talla:	8
		Déficit de Na	Peso:	12
		Brecha aniónica	IMC:	16
		Osmolaridad sérica	SC:	20
				24
				4

**NOM-168.SSA1-1998 / ATJL /MALE.**



COMISIÓN COORDINADORA DE LOS INSTITUTOS  
NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA  
ESPECIALIDAD.  
DIRECCION GENERAL DE COORDINACIÓN DE LOS  
HOSPITALES FEDERALES DE REFERENCIA  
HOSPITAL DE LA MUJER  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

**SAUD**  
SECRETARÍA  
DE SALUD



Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Servicio de procedencia: \_\_\_\_\_

Hoja No. \_\_\_\_\_ Balance global: \_\_\_\_\_

Medicamentos: \_\_\_\_\_

Diagnóstico No. de expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

Días de estancia: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

TURNO NOCTURNO

I. Datos de identificación de la paciente	TURNO VESPERTINO							TOTAL
	21	22	23	24	1	2	3	
II. Signos vitales								
TA								
FC								
FR								
Temp.								
PVC								
cO <sub>2</sub>								
SpO <sub>2</sub>								
III. PA, H								
IV. INGRESOS								
TOTAL:								
IV. EGRESOS								
Orina								
P. Insens.								
Evacuac.								
Vómito								
Penrose								
S. nasofar.								
STV y otros								
BALANCE PARCIAL								
BALANCE TOTAL								
V. Esquema de Soluciones:								
LONG. CATETER :								
VI. BILILABSTIX								
Hr gluc.								
Bills								
Prot.								
Ceton.								
Sang. D.u.								
Ph								
12								
20								
6								



SECRETARIA DE SALUD  
SUBSECRETARIA DE COORDINACION SECTORIAL  
COORDINACION DE HOSPITALES  
HOSPITAL DE LA MUJER  
U.C.I.



**" CONCENTRADO DE EXAMENES DE LABORATORIO "**

NOMBRE	CAMA	EXPEDIENTE

FECHA: \_\_\_\_\_

Hb						
Ht						
CmHb						
Leuc						
L/M						
E/B						
S/B						
Pla.						
TP/TPT						
Gpo/Rh						
Gluc.						
Urea						
Creat.						
AU						
Colect.						
BI/BD						
BGO/GP						
F.A.						
A/G						
Na						
K						
Dena.						
Ph						
Alb.						
Gluc.						
Leuc.						
Brit.						
Cl.						
Crist.						
C Epit.						
Bac.						

ALBUMINA EN ORINA DE 24 HRS. \_\_\_\_\_

Ph \_\_\_\_\_ PCO2 \_\_\_\_\_

PO2 \_\_\_\_\_ HCO3 \_\_\_\_\_

E.B. \_\_\_\_\_ SALT. O2 \_\_\_\_\_

FiO2 \_\_\_\_\_

Cultivos: \_\_\_\_\_



