

11217
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ISOXUPRINA FARMACO ALTERNATIVO PARA EL CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO SEVERA, E INMINENCIA DE ECLAMPSIA.

Castellanos
DR. ERNESLO CASTELAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

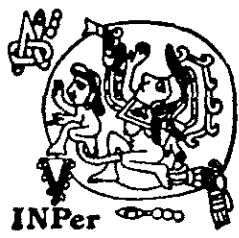
[Signature]
DR. SAMUEL KARCHMER K.
PROFESOR TITULAR

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DR. MARCO ANTONIO MEJIA PICCA

Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia:
DR. SAMUEL KARCHMER K.

Tutor de tesis
Dr. Salvador Juárez Adauta
Dr. Villanueva Diaz Carlos A.

[Signature]



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis amigos por su apoyo en esta empresa que he logrado culminar.

A el *Dr Gerardo Hernández Esteva* quien apoyo e inspiro este trabajo, mi agradecimiento.

A todos mis maestros en especial al *Dr. Samuel Karchmer Krivitzky*, a quien debo mi estancia en este Instituto.

Al Instituto Nacional de Perinatología, maestros, companeros y amigos. Gracias.

A mi padre , ejemplo de grandeza Humana, guía espiritual y meta para mi superación.

A mi madre y hermanos por su ejemplo de unión familiar e impetu de triunfo en la vida.

Para **Lourdes** ese apoyo tan importante, ya que sin el, esta empresa no podría haberse realizado. Por siempre gracias.

A mis hijos, **Daniela, Marco Antonio y Carla**, fuente de inspiración para mi vida.

INDICE

	Página
Introducción.	3
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.....	22.
Hipótesis	23
Pacientes y métodos.....	23
Resultados	26
Discusión.	35
Conclusiones.....	38
Propuestas.....	39
Referencias bibliográficas	39

INTRODUCCION

La enfermedad hipertensiva de la gestación es una entidad que produce una alta morbilidad materna y fetal. Esta ocurre aproximadamente en 7% de los embarazos que se atienden en el Instituto Nacional de Perinatología. Para su control se requiere de un tratamiento que se basa en la reposición de líquidos y a la administración de agentes antihipertensivos eficaces y seguros para el producto. El inadecuado manejo de la crisis hipertensiva en la mujer embarazada la expone al riesgo de falla cardíaca, renal y cerebral por lo que es necesario el manejo agresivo de los episodios agudos. De acuerdo a la norma institucional, para el manejo de la crisis hipertensiva en la mujer gestante se debe administrar una combinación de alfametildopa e hidralazina por la vía oral, que por su lenta absorción requiere de periodos que pueden ser hasta de 5 horas para el control de la crisis hipertensiva. Esta situación incrementa el riesgo fetal debido a que transcurren periodos mas prolongados de anoxia/hipoxia tanto en la madre como en el producto.

Esta entidad clínica corresponde en los Estados Unidos, a una incidencia aproximada de sólo el 7% del total de embarazos, siendo del 1.5% en los hospitales privados, y de alrededor de 15% en las clínicas universitarias, produce el 22 % de las muertes perinatales y el 30% de las muertes maternas. (1,35) Mientras en nuestro país, el IMSS reporta de 1986 a 1993 la morbilidad de preclampsia eclampsia de 23 a 34 por 1000 nacidos vivos. La mortalidad perinatal por esta complicación obstétrica es de 14 al 17 por 1000 nacidos vivos (10) Según el consenso Mexicano de la Hipertensión Arterial constituye la primera causa de muerte en la mujer embarazada.(30)

El embarazo puede producir hipertensión en mujeres previamente normotensas o puede agravar el estado hipertensivo previo a la gestación. Las características de la hipertensión asociada al embarazo son difíciles de distinguir de las que se producen fuera de este estado. Por ello la hipertensión grave inducida por el

embarazo o la hipertensión agravada por el embarazo se confunde frecuentemente con otros procesos patológicos, como la púrpura trombótica trombocitopenica, la glomerulonefritis aguda y la hipertensión esencial crónica durante la gestación. Esto puede llevar al retraso de en la instauración de un tratamiento adecuado. (30)

EPIDEMIOLOGIA

La razón para que existan discrepancias en la incidencia serán varias, ya que influye desde la definición de hipertensión, tipo de población, y diferencias geográficas.

La incidencia es variable, desde 0.9% en poblaciones en Suecia hasta 31% en China (34)

Con base en estos datos la Organización Mundial de la Salud practicó un estudio en Asia Determinando que estandarizando la presión diastólica sobre la base de la fase IV de Korotkoff encontraron tensiones diastólica mayores de 90 mmHg en 5.3% en las mujeres de Vietnam, en el 7.3% de las de Birmania, en 25.5% de las Tailandesas y en el 32.2% de las Chinas (34)

En los Estados Unidos, estudio reciente demuestra la presencia de preclampsia en 26 de cada 1000 embarazos y eclampsia en 0.56% por 1000 embarazos. (35)

Mientras en nuestro país el IMSS reporta de 1986 a 1993 la morbilidad de preclampsia eclampsia de 23 a 34 por 1000 nacidos vivos. La mortalidad perinatal por esta complicación obstétrica es de 14 al 17 por 1000 nacidos vivos.(10) Según el consenso Mexicano de la Hipertensión Arterial constituye la primera causa de muerte en la mujer embarazada. (30)

DEFINICIONES

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) efectúan el diagnóstico de hipertensión en el embarazo en presencia de los siguientes criterios: (10)

- Aumento de la presión arterial sistólica en 30 mmHg o más
- Aumento de la presión arterial diastólica en 15 mmHg o más.
- Presión arterial sistólica de 140 mmHg o más.
- Presión arterial diastólica de 90 mmHg o más.

Estas alteraciones de la presión arterial deben registrarse en dos tomas distintas con seis horas o más de diferencia.

Suelen clasificarse en los siguientes grupos según la ACOG.

Hipertensión inducida por el embarazo

Preclampsia

Eclampsia.

Hipertensión arterial crónica de cualquier causa, pero independientemente de la gestación

Preclampsia o eclampsia sobre añadida a hipertensión crónica.

Hipertensión transitoria

Alteración hipertensiva no clasificable.

La definición para cada uno de ellos es la siguiente:

Preclampsia · Hipertensión asociada a proteinuria mayor de .3g/dl en la orina de 24 horas o mayor de 1 gr /dl en una muestra aislada. Edema generalizado, aumento de peso de más de 2 kilos o más por semana, o bien ambas cosas después de las 20 semanas de gestación

Eclampsia Aparición de convulsiones en una paciente con preclampsia

Hipertensión crónica Tensión arterial de 140/90 mmHg o mayor antes del embarazo (Presión arterial media (PAM) de 106) antes de cumplirse la semana 20 de gestación

Preclampsia o Eclampsia en hipertensas crónicas: Aparición de preclampsia o eclampsia en mujeres con hipertensión crónica. Para hacer este diagnóstico se requiere registrar un aumento de 30 mmHg o mayor en la presión diastólica, asociado a proteinuria, edema generalizado o ambas cosas.

Hipertensión Transitoria: Desarrollo de la hipertensión durante el embarazo o en el puerperio precoz en una paciente previamente normotensa, cuya tensión arterial se normaliza en los primeros diez días del post-parto. Sin evidencia de preclampsia

Hipertensión inclasificable: Aquellas en las que no existe información suficiente para clasificarlas en uno de los anteriores grupos. (10)

La mayoría de los autores clasifican la preclampsia en leve y grave; no obstante algunos establecen un sub-grupo de "moderada". El criterio más importante es la elevación de la tensión arterial. (3,10,32)

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy).

Según esta sociedad se puede efectuar el diagnóstico con una de las siguientes circunstancias. (10)

Presión arterial mayor o igual a 110 mmHg en una sola toma aislada.

Presión arterial diastólica igual o mayor de 90 mmHg en dos tomas Separadas

Según la ISSHP, la referencia donde debe de medirse la presión arterial sistólica debe ponerse en el punto en el que el IV ruido de Korotkoff se amortigua, en decúbito lateral con el manguito colocado en el brazo derecho a la altura del corazón. (10)

Sibai propone que las tomas se realicen con la paciente sentada y sobre el brazo derecho, colocado esté en posición horizontal a la altura aproximada del corazón y apoyado sobre una mesa o una silla (10,19)

La clasificación que propone ISSHP es la siguiente (10)

Hipertension gestacional y/o proteinuria

Hipertensión crónica y enfermedad renal

Alteraciones hipertensivas inclasificables y/o proteinuria.

La hipertensión gestacional y/o proteinuria que se desarrolla durante el embarazo, parto o puerperio en una paciente previamente normotensa y sin proteinuria se subdivide este grupo en .

1 Hipertensión gestacional (sin proteinuria).

De desarrollo antenatal.

De comienzo en el parto

De comienzo en el puerperio.

2 Proteinuria gestacional.

De desarrollo antenatal.

De comienzo en el parto.

De comienzo en el puerperio.

3 Hipertensión gestacional con proteinuria (preclampsia).

Antenatal.

En el parto

En el puerperio

Hipertensión crónica y enfermedad renal, diagnosticada antes, después o durante la gestación. (10)

Alteraciones hipertensivas inclasificables y/o proteinuria Hipertensión y/o proteinuria diagnosticada en la primera consulta después de la semana 20 de gestación en pacientes con hipertensión crónica o enfermedad renal crónica conocida o durante el embarazo parto o puerperio en mujeres en la que no se dispone de información suficiente para realizar la clasificación. (10)

Se define como proteinuria gestacional la que supera los 300 mg en orina de 24 horas. Sin embargo la proteinuria se mide más frecuentemente con tiras reactivas 30 mg /dl o más en una sola muestra de orina. En orina diluida (<1.010g/l), la concentrada (>1.030 g/l) o alcalina (pH >8.0) puede falsear los resultados del análisis realizado con tiras reactivas. Además la frecuencia de falsos positivos puede llegar a ser

del 25% cuando las tiras muestran indicios de proteinuria y del 6% cuando el resultado es de una cruz. (2, 3, 10, 32)

PATOGENIA

La naturaleza exacta del acontecimiento primario que causa la preclampsia sigue siendo desconocida.

Sin embargo múltiples evidencias observadas en los últimos 20 años indican que el desarrollo anormal de la placenta es uno de los factores iniciales en el desarrollo de esta enfermedad. La principal característica de esta placentación es la invasión trofoblástica inadecuada de las arteriolas espirales maternas. En el embarazo normal las células trofoblásticas invaden la pared de las arterias espirales, transformándolas en canales largos y tortuosos capaces de transportar grandes cantidades de sangre al interior de los espacios intervillosos y resistencia a la acción de agentes vasomotores. Estos cambios fisiológicos, quedan restringidos en las pacientes con preclampsia, disminuyendo así la perfusión uteroplacentaria. Esta alteración en el desarrollo anatómico y fisiológico normal de la placenta, es probable que produzca la alteración de la función endotelial, así como la lesión multiorgánica, a través de un mecanismo que todavía se desconoce. (10)

Cada vez son más las pruebas que indican que la disfunción de las células endoteliales es la responsable de los cambios bioquímicos más significativos, y del amplio espectro de presentación clínica que caracteriza a la eclampsia.(10,43) Las futuras investigaciones se centran en las determinaciones de factores liberados por el trofoblasto mal perfundido y que causa lesión de las células endoteliales. (10)

La edad es un factor de riesgo importante para preclampsia y eclampsia, es hasta 4.9 veces más frecuente en mujeres menores de 20 años. (35)

FISIOPATOLOGIA

En la preclampsia se producen algunos cambios fisiopatológicos importantes los cuales se enumeraran enseguida:

Circulación hiperdinámica

El embarazo normal se caracteriza por un aumento en el gasto cardíaco y una disminución de las resistencias periféricas. Con una respuesta presora marcada a la angiotensina II (36)

Recientemente se ha escrito que el cambio hemodinámico más frecuente en la preclampsia es el aumento en el gasto cardíaco materno, y no el aumento en la resistencia vascular periférica. En un trabajo de Easterling y Cols. (10,19) Se demuestra que el gasto cardíaco en las mujeres con preclampsia suele ser significativamente mayor que el de las embarazadas normotensas. Este aumento en el gasto cardíaco ya puede detectarse desde la semana 11 y se mantiene en el puerperio, incluso si la hipertensión se resuelve. Estos investigadores demostraron también que la resistencia vascular periférica siempre es menor en las pacientes con preclampsia que en las normotensas y que se mantiene de la misma manera en el post-parto. Clark y Cols. (10,36,35,37) comprobaron asimismo que las pacientes primigravidas presentaban en el tercer trimestre de la gestación una resistencia vascular periférica similar a la descrita en las *pacientes con preclampsia grave. Estas pacientes no presentaban la actividad cardíaca hiperdinámica de las pacientes con preclampsia*

El hallazgo de una función ventricular izquierda hiperdinámica con resistencia vascular periférica disminuida la preclampsia tiene consecuencias importantes en el momento de seleccionar el mejor tratamiento para la hipertensión grave en estas pacientes. Los bloqueadores beta adrenérgicos son los fármacos de elección, y no los vasodilatadores. Además estas observaciones abren la posibilidad de realizar pruebas de exploración selectiva a las pacientes con riesgo de desarrollar preclampsia, midiendo el gasto cardíaco en etapas tempranas de la gestación. (10)

Modificaciones del volumen intravascular

Se sabe que el aumento del volumen intravascular que se produce en la gestación normal es mínimo o nulo en la preclampsia. Esta limitación en el volumen probablemente sea resultado de la constricción generalizada de los vasos de capacitantes. Sin embargo, también puede ser que la disminución de la capacitancia sea más bien la consecuencia y no la causa de la existencia de un volumen intravascular disminuido. El déficit de volumen se produce fundamentalmente a expensas de volumen plasmático, de modo que *al progresar la enfermedad se produce hemoconcentración. Después del parto el volumen plasmático aumenta y la hemoglobina y el hematócrito descienden. Los niveles*

de hematócrito significativamente bajos en el post-parto se deben casi siempre a la disminución del vasoespasmo, a la pérdida excesiva de sangre durante el parto, a la movilización del líquido extracelular o a una combinación de varios de estos fenómenos.

Pérdida de la resistencia a la angiotensina II y a las catecolaminas Las gestantes normotensas muestran un progresivo aumento de la resistencia a los efectos presores de las catecolaminas y de la angiotensina II durante la gestación. En cambio las mujeres con preclampsia muestran una resistencia progresiva de los efectos presores de estos agentes. Por ejemplo, una gestante normotensa entre la semana 24 y 26 de gestación requiere la infusión (12-14 ng/Kg /min.) de angiotensina II para que su presión arterial diastólica aumente 20 mmHg. Una embarazada con la misma edad gestacional, pero que es probable que desarrolle una preclampsia, sólo precisa una infusión de 8-9 ng/Kg /min para que su presión arterial diastólica aumente 20 mmHg. Las pacientes con hipertensión que van a desarrollar una preclampsia sobre agregada también presentan este patrón de disminución de la resistencia vascular a los efectos presores de la angiotensina II

Alteraciones de la coagulación :

Pichard y cols. (24) demostraron en uno de sus trabajos que sólo una minoría de las pacientes con preclampsia grave presenta alteraciones manifiestas de la coagulación. La complicación hematológica más grave de la preclampsia es bien conocida desde su descripción como síndrome de HELLP((hemolytic anemia), anemia hemolítica (elevated enzymes), elevación de la enzima hepática, (low platelet count), recuento plaquetario bajo) Weinstein (10,25) fue el primero en emplear esta denominación para describir a las pacientes con preclampsia grave que presentan alteraciones en la coagulación y fibrinólisis, trombocitopenia, anemia hemolítica y elevación de la enzima hepáticas. Esta complicada forma de preclampsia tiene un pronóstico reservado, por lo que es preferible que las afectadas sean atendidas en centros especializados. (25,32)

Cambios renales

La lesión renal que caracteriza a la preclampsia se ha definido como endoteliosis glomerular, y cuando se examina al microscopio óptico, es indistinguible de

la glomerulonefritis membranosa aguda. Sin embargo, cuando se examina al microscopio electrónico puede verse que la luz capilar no está estenosada por un engrosamiento de la membrana basal, sino por depósitos de material osmófilo entre la membrana basal y las células endoteliales y por un aumento del citoplasma de las células endoteliales y mesangiales

Cuando se somete a biopsia renal a las pacientes nùliparas con hipertensi3n durante el embarazo, se ha observado que solamente el 75% muestran endoteliosis glomerular, el 16.3% muestran lesi3n renal cr3nica y el 7.6% lesi3n de preclampsia y de enfermedad renal cr3nica. Si se realiza el mismo estudio en pacientes multíparas un 23 % muestran lesiones histol3gicas características de la preclampsia, un 51% presentan enfermedad renal cr3nica, 13% se asocian a lesi3n renal y preclampsia y un 11% tienen una histología normal. (10,26,32)

Riego Uteroplacentario :

En la mayoría de las pacientes se observa un riego placentario comprometido (invasi3n del trofoblasto por arterias espirales), así como la presencia de vasoespasmo, lo cual constituye una causa importante de la morbilidad y de la mortalidad asociada a la preclampsia. (32)

Endotelio

En la actualidad es importante considerar al endotelio como un 3rgano en sí.

Al endotelio se le consideraba como una capa de celofán o una barrera pasiva que cubre la superficie luminal de los vasos sanguíneos y protege el músculo liso vascular. En la actualidad se lo visualiza como un participante activo en el mantenimiento del tono vascular y de la regulaci3n del flujo sanguíneo.(36,38,38) El endotelio también previene de la activaci3n plaquetaria y la activaci3n de los leucocitos a través del lado no luminal de la pared del vaso. Por lo tanto, el endotelio vascular cumple una funci3n muy importante en mantener la homeostasis vascular y la superficie libre de trombos. Las alteraciones en la estructura y funci3n del endotelio cursan con vasoconstricci3n y trombosis intravascular. (39) Un aspecto muy importante es la actividad reguladora del endotelio vascular en la producci3n del factor relajante derivado del endotelio (EDRF), cuya funci3n de relajaci3n sólo ocurre en presencia de endotelio vascular intacto. Este factor tiene una vida media muy corta y ahora se considera como un regulador importante

del tono arterial y del flujo sanguíneo. Se acepta que este factor es idéntico al óxido nítrico (33). EL endotelio vascular es un órgano complejo activo con funciones metabólicas, endocrinas y estructurales.

Es probable que la primera función y la más manifiesta del endotelio sean actuar como una barrera semipermeable entre la corriente sanguínea y el espacio extravascular, en esta situación las proteínas de la sangre quedan dentro de los vasos, así como otros nutrientes, hormonas y desechos metabólicos, hasta que puedan ser extraídos por sus órganos blancos. También en endotelio se controla la segregación en la sangre de la matriz subendotelial y del músculo liso de los vasos, mecanismos por los cuales se puede evitar la coagulación intravascular.

Otra función es modular el tono vascular, que se verifica fundamentalmente en dos formas. En condiciones normales, las células endotelial secretan agentes vasodilatadores como las prostaciclina y el EDRF, sin embargo, por diferentes estímulos como la hipoxia, con la distensión de las paredes arteriales o la exposición a las sustancias vasoactivas se produce liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina.(41) Los vasodilatadores y la EDRF actúan además, de manera directa en el músculo liso de los vasos para modular su tono, asimismo, la membrana superficial de la célula endotelial contiene distintas sustancias como la enzima convertidor de angiotensina, serotonina y adenosina. (42)

Otra función del endotelio es la de evitar la coagulación intravascular. Como ya se menciona antes parte de esta función se lleva a cabo simplemente por la conservación de la barrera física entre la sangre y el músculo liso vascular. De igual forma hay algunos agentes secretados por las células endoteliales en el interior del vaso y otros expresados en la superficie de la célula endotelial que inhiben la coagulación sanguínea (41)

Se reconoce que durante la preclampsia se altera la integridad del espacio intravascular, la anticoagulación y la modulación fisiológica del tono vascular la cual está notablemente disminuida. Las manifestaciones clínicas que indican la alteración en la permeabilidad en la célula endotelial son: proteinuria y edema generalizado. Las manifestaciones de activación de la coagulación pueden ser desde mínimos cambios hasta la coagulación intravascular diseminada. El vasoespasmo generalizado se manifiesta por mayor sensibilidad a los agentes presores con deficiencia de riego a órganos vitales y todo esto es resultado primario de lesión de células endoteliales. (43)

Los datos bioquímicos señalan una mayor desproporción del índice tomboxano/prostaciclina (manifestado por disminución en las prostaciclina que en su mayor parte se producen en las células endoteliales), aumento de sustancias como antígeno del factor VIII y la fibronectina que a menudo se observan en células endoteliales, y aumento de la actividad mitógena de la sangre (44,45)

Se considera que el trofoblasto expuesto a un riego deficiente produce una sustancia tóxica para las células endoteliales lo cual es un componente esencial para el cuadro clínico de la toxemia. Se desconoce la naturaleza de dicha sustancia. Se ha logrado demostrar sustancias que afectan, como lo son la angiotensina II y la noradrenalina además de peróxidos lipídicos. Se han demostrado también anticuerpos en las mujeres toxémicas que se consideran como causantes de la enfermedad (46) Dichos anticuerpos están dirigidos contra las células endoteliales y tienen efecto citotóxico

Predicción :

Se pueden mencionar algunas pruebas que se han propuesto como predictoras de preclampsia. Algunas basadas en cambios fisiopatológicos como son la prueba del presor frío, el ejercicio manual isométrico o la prueba del volteo, algunas otras como la de la medición del calcio urinario o fibronectina en plasma se basan, en la existencia de alteraciones bioquímicas características de esta enfermedad.

Prueba de sensibilidad a la angiotensina: Esta prueba tiene un alto porcentaje de resultados falsos negativos y falsos positivos, por lo que no es una prueba para evaluación rutinaria de gestantes. Se puede utilizar como prueba de exploración selectiva para identificar a las pacientes con riesgo de padecer la enfermedad.

Prueba de cambio de posición: Esta prueba se describió originalmente como un método no invasivo, con una excelente correlación con la prueba de sensibilidad a la angiotensina, y como un buen predictor del desarrollo de preclampsia. Esta prueba se considera positiva cuando la paciente entre las 28 y 32 semanas de gestación, presenta un aumento de la presión arterial diastólica de 20 mmHg o mayor al voltearse desde una posición de decúbito lateral a decúbito supino. Por desgracia tiene esta prueba una sensibilidad y especificidad muy bajas y un valor clínico limitado. (10,20)

Presión arterial media del segundo trimestre: Se ha insistido mucho sobre la importancia de la presión arterial media durante el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de la preclampsia. Tiene un valor predictivo positivo bajo como indicadores del futuro desarrollo de preclampsia.

Calcio urinario Diversos estudios recientes han demostrado que la preclampsia se asocia a hipercalcemia. La presencia de un calcio urinario de 12 mg/dl o menos en la orina de 24 hrs, tiene un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 91 % para diagnosticar la preclampsia (27,28)

Fibronectina Las pacientes con preclampsia presentan niveles elevados de fibronectina, una importante gluco-proteína que desempeña un importante papel en la adhesión celular y forma parte del tejido conectivo y de las membranas basales. Existen estudios que indican que los niveles plasmáticos elevados de fibronectina procedente del endotelio producen los signos clínicos de la preclampsia, y pueden ser útiles para predecir la enfermedad

Ecografía doppler. Algunos autores han sugerido que la velocimetría doppler puede ser útil en etapas tempranas de la gestación, entre las 18 y las 24 semanas, para detectar a las pacientes que van a desarrollar preclampsia. Desgraciadamente tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo bajo.

Diagnóstico :

Elevación de la presión arterial es el signo más importante de la preclampsia, ya que refleja la gravedad de la enfermedad. Los expertos en el campo, así como diversas organizaciones profesionales, recomiendan emplear como indicador de la presión arterial diastólica el punto en el que el IV ruido de korotkoff se amortigua.

Proteinuria es un signo de preclampsia que suele seguir a la hipertensión o que aparece simultáneamente con la misma. La proteinuria en la preclampsia no es selectiva, y contiene mezcla de varias proteínas con diferentes pesos moleculares

Tiene la proteinuria un valor pronóstico en la preclampsia. Un incremento en la proteinuria durante su monitorización significa un empeoramiento de la enfermedad.

Vasoespasmos. La presencia de vasoespasmos se valora clínicamente mediante examen oftalmológico, que forma parte de la evaluación inicial de toda paciente con preclampsia. Los hallazgos más frecuentes en las pacientes con preclampsia grave son el aumento en la relación venas/arterias (cuyo valor normal es de 4 : 3) y el vasoespasmos segmentario. Las pacientes con preclampsia leve suelen tener fondo de ojo normal. La presencia de hemorragias, exudados o cambios arteriales proliferativos indican la existencia de hipertensión arterial crónica. El edema papilar no es un hallazgo frecuente en la preclampsia y sugiere la posibilidad de un tumor cerebral que produzca hipertensión intracraneal. La presencia de microaneurismas indica diabetes

Aumento excesivo de peso y edema ya no se consideran signos de preclampsia. El excesivo aumento de peso, así como el edema de manos o cara o ambos, es frecuente en el embarazo.

Otros signos y síntomas de preclampsia son dolores de cabeza que suelen estar presentes en las formas graves de preclampsia.

Dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho. Es frecuente en las formas graves de preclampsia.

El síntoma visual más frecuente en las pacientes que van a desarrollar preclampsia son los escotomas o la percepción transitoria de luces o manchas negras. En la mayoría de las pacientes que presentan estos síntomas visuales, el examen oftalmológico sólo demuestra la existencia de vasoespasmo. Lo cual indica que la alteración se produce en la corteza occipital, más que en la retina.

La exaltación de los reflejos osteotendinosos profundos también es frecuente y se debe a la irritabilidad del sistema nervioso central.

Hallazgos de laboratorio en preclampsia

Los resultados analíticos en las formas leves de preclampsia pueden ser irrelevantes, pero en las formas graves existen numerosos hallazgos característicos. Reflejan los efectos del proceso sobre el riñón, el hígado, la unidad fetoplacentaria y, en algunos casos también en algunos parámetros hematológicos.

Renal: Preclampsia grave se produce una elevación de los niveles en suero de creatinina, nitrógeno ureico (BUN) y ácido úrico, así como una disminución del aclaramiento de la creatinina, proteinuria y cambios en el sedimento urinario.

Muchos investigadores defienden la hipótesis de que el ácido úrico elevado en suero es un hallazgo específico de la preclampsia. Los niveles de ácido úrico en suero disminuye normalmente al comienzo del embarazo, manteniéndose bajos durante el segundo trimestre, para aumentar después lentamente a lo largo del tercer trimestre hasta alcanzar el término del embarazo, niveles cercanos a las de las no gestantes. La elevación marcada de ácido úrico, el BUN y la creatinina sólo se dan en las preclampsias graves.

Cambios en las pruebas de función hepática en las preclampsias graves pueden producirse elevaciones marcadas en TGP, TGO, y LDH. El aumento del nivel total de la HDL suele producirse a expensas de la isoenzima 5 (LD5, hepática). La HDL alcanza niveles normales hasta después del octavo o noveno día del post-parto.

Alteraciones hematológicas : El único cambio hematológico que puede observarse en las pacientes con preclampsia leve es una elevación de la hemoglobina y del hematócrito debido a la disminución del volumen plasmático. En los casos más graves pueden aparecer otras alteraciones hematológicas, la más frecuente de las cuales es la trombocitopenia. Recientemente se ha introducido la determinación de dímero D, un péptido que deriva específicamente de la degradación de la fibrina.

Alteraciones en la función fetoplacentaria. En las mujeres con preclampsia grave, es frecuente encontrar dimensiones fetales correspondientes a una edad entre 2 y 4 semanas menor de la esperada, que sugieren la presencia de un crecimiento intrauterino retardado. Las relaciones cabeza/abdomen y fémur/abdomen suelen ser anormalmente elevadas en estos casos

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de preclampsia, la paciente debe ser hospitalizada. El tratamiento de la preclampsia no debe hacerse en forma ambulatoria. Sin embargo, las pacientes con hipertensión gestacional sin proteinuria sí pueden ser tratadas ambulatoriamente tras una cuidadosa valoración.

Antes de afrontar el tratamiento de la preclampsia es importante determinar la gravedad de la enfermedad.

Si la paciente sufre una preclampsia grave, el tratamiento consistirá en. 1. Prevenir la crisis. 2. Controlar la hipertensión y 3. Extraer el feto. (10,11,19,31)

Si la preclampsia o la hipertensión son graves cerca del término (entre la semana 34 y 36 de gestación), punto en el que la madurez fetal se alcanza, el parto es el tratamiento de elección. La interrupción también está indicada, sin importar la edad gestacional, si se manifiesta preclampsia grave o eclampsia debidas a que la progresión de la enfermedad es inevitable si no se evacua el útero. También esta indicada la interrupción si hay sufrimiento o retraso en el crecimiento fetal. (31)

Prevención de la crisis

Sulfato de Magnesio es el fármaco más usado en los Estados Unidos para el tratamiento o prevención de la crisis convulsiva en las pacientes con preclampsia o inminencia de eclampsia. Existe una gran controversia de cual es el mecanismo mediante el cual previene las crisis convulsiva. No obstante, las referencias bibliográficas indican que el sulfato de magnesio es el anticonvulsivante ideal en la preclampsia y crisis hipertensiva (3,10,29). Según algunos investigadores, los efectos del sulfato de magnesio sobre el sistema nervioso central no son los mediadores de su efecto anticonvulsivante. Dichos investigadores aducen que la concentración de magnesio en el líquido cefalorraquídeo es independiente de la del plasma y de y significativamente mayor que ésta (2.4 mEq/l), y que aumenta muy lentamente cuando la concentración plasmática está dentro del rango terapéutico. Creen más bien que el Mg^{++} ejerce un efecto anticonvulsivante en el ámbito periférico, bloqueando la transmisión neuromuscular merced a la disminución de la liberación de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción neuronales.

No existen estudios prospectivos controlados que demuestren que el tratamiento de la preclampsia y eclampsia con sulfato de magnesio sea mejor que otros tratamientos o que el no realizar tratamiento alguno. Sin embargo, en estudios no controlados, los mejores resultados evolutivos materno-fetales han correspondido a protocolos terapéuticos que incluían el sulfato de magnesio. La mayoría de los centros administran el sulfato de magnesio en infusión intravenosa continua, siguiendo el protocolo descrito por Anderson y Sibai. (10,19,22) en otros centros, se prefiere la administración intramuscular. La paciente rara vez vuelve a presentar convulsiones después de la dosis inicial. En estos casos deben inyectarse muy lentamente por vía intravenosa 100 a 150 mg de fenobarbital sódico. Debe de administrarse cuando se prevé que el parto se producirá (espontáneamente o por inducción de oxitocina o por cesárea) en las próximas 24 horas.

El sulfato de magnesio actúa sincréticamente con los relajantes musculares que suelen emplearse para la anestesia. Los anestesiistas obstétricos deberán tener en cuenta este hecho y administrar dosis menores a estas pacientes tratadas con sulfato de magnesio.

Fenitoina: Ha sido empleada con éxito para el tratamiento y profilaxis de las crisis eclámpicas. Este medicamento se tolera muy bien y tiene pocos efectos colaterales. La fenitoina actúa inhibiendo la propagación de la actividad del foco donde se

origina la crisis hacia la corteza motora. Desgraciadamente, la experiencia del tratamiento con Fenitoína de las mujeres con preclampsia es limitada y faltan aun estudios comparativos sobre su eficacia frente al sulfato de magnesio

Tratamiento antihipertensivo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es prevenir la hemorragia intracraneal y el fallo ventricular izquierdo. Además, algunos investigadores creen que el tratamiento antihipertensivo puede evitar el vasoespasmo arterial selectivo del cerebro que genera la crisis ecláptica. Según esta teoría, el límite superior de la presión de perfusión cerebral presenta variaciones interindividuales. Una de perfusión cerebral en una paciente que nunca ha presentado cifras de tensión arterial elevada, mientras que una paciente con enfermedad hipertensiva crónica con una presión arterial media de 173 mmHg no es suficiente para alcanzar el límite de autorregulación.

Hidralacina: Se emplea en la práctica obstétrica para el tratamiento de la hipertensión arterial. Disminuye el riesgo de hemorragia cerebral y fallo ventricular izquierdo y además contribuye a prevenir las crisis. La Hidralacina actúa directamente sobre el músculo liso arteriolar, disminuyendo la resistencia vascular periférica, produce taquicardia compensadora y liberación de renina. (50) La disminución de la presión arterial es casi inmediata, aunque no tan espectacular como con el diazóxido. Se administra en bolos intravenosos repetidos. Los efectos colaterales más infrecuentes de la hidralacina son la disminución de la perfusión uteroplacentaria y la circulación hiperdinámica. La disminución de la perfusión uteroplacentaria viene indicada por la aparición de desaceleraciones tardías, que pueden observarse tras la administración de hidralacina en pacientes que previamente presentan patrones de frecuencia cardíaca fetal normales. EL patrón anormal se corrige cuando el fármaco se suministra de forma discontinua y la tensión arterial vuelve a aumentar. Esta complicación se produce con frecuencia cuando la presión diastólica desciende muy bruscamente, por lo general al alcanzar valores de inferiores a los 80 mm Hg. Por ello, es obligada la monitorización fetal cuando se administra hidralacina intravenosa. La dosis frecuente de las inyecciones intravenosas de hidralacina debe establecerse en función de la respuesta materna y fetal de las mismas. (10)

La circulación hiperdinámica que aparece tras la administración de hidralazina se debe a su efecto inotropico positivo y se manifiesta con taquicardia. (10,50) Sus complicaciones son la neuropatía y la producción de un cuadro similar al lupus eritematoso (50 51)

LABETALOL. Es un bloqueador adrenérgico mixto alfa y beta. La relación entre el grado de bloqueo alfa y beta es de aproximadamente de 1.3 en los preparados orales y de 1· 7 en los intravenosos. Labetalol resulta eficaz para el tratamiento de la hipertensión grave y puede administrarse mediante infusión intravenosa continua o intermitente, se ha visto disminución en la incidencia de proteinuria, así como mejoría en el flujo uteroplacentario. (48,49)

La infusión continua se administra a una velocidad de 2 mg/min. Después va ajustándose según la respuesta de la presión arterial. Para la infusión intermitente, se empieza con 20 mg, administrados durante 2 minutos. Después, van administrándose dosis adicionales de 20-40 mg a intervalos de 10 minutos. El efecto máximo del labetalol suelen alcanzarse a los cinco minutos de la inyección. (10)

NIFEDIPINA Pertenece a un grupo importante de fármacos para el tratamiento de la hipertensión. Dado que la contracción del músculo liso vascular depende de las concentraciones intracelulares de calcio libre, la inhibición del desplazamiento transmembrana del calcio disminuye la cantidad total de este ion que llega a los sitios intracelulares. En realidad todos los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la tensión arterial por relajación del músculo liso arteriolar, y disminución de la resistencia vascular periférica (9). Se usa principalmente para prevenir el espasmo coronario. Es también un excelente vasodilatador periférico y un buen agente tocolítico. La nifedipina disminuye la presión arterial, reduciendo la poscarga. Se absorbe rápidamente por vía oral, y alcanza su nivel máximo 30 minutos después de la ingestión. La vida media es de aproximadamente 3 horas. (10)

La dosis inicial de la nifedipina es de 10 mg por vía oral. Si no se producen efectos colaterales, se puede seguir administrando dosis de 10-20 mg. Cada 4 a 6 horas, en función a la respuesta a la presión arterial. No suelen ser necesarias dosis mayores de 120 mg/día. Usualmente es efectivo y bien tolerado. Por vía sublingual es eficaz en hipertensión severa. Al igual que la hidralazina y la isoxuprina, debe vigilarse el efecto vasodilatador e incremento de la frecuencia cardíaca. (8 9 17) Recientemente se publicó que la nifedipina es un fármaco seguro a dosis de 10 a 30 mg por vía oral, sin olvidar su eficacia demostrada ampliamente por vía sublingual. Además se le ha demostrado un efecto tocolítico y de reversión de la trombocitopenia presente en la mujer precláptica. (49) El uso por vía sublingual en combinación con el sulfato de magnesio puede producir bloque neuromuscular (45)

Verapamil Es otro bloqueador de canales de calcio que puede ser útil para tratar la hipertensión crónica, es inadecuado por su por la lentitud de sus efectos y la respuesta tan duradera que provoca.

El diazóxido: Potente vasodilatador arteriolar se recomienda en pacientes refractarios a la hidralacina. Puede producir colapso vascular y puede producir muerte materna, por lo que debe emplearse en minibolos de 30 mg (31) al tratarse de un relajante del músculo liso puede inhibir el trabajo de parto, efecto que en general se contrarresta en forma efectiva con el uso de oxitocina. Entre sus efectos colaterales están la hiperglucemia materna y fetal debida a la supresión de liberación de insulina, además de que puede desplazar fármacos altamente unidos a proteínas, como la difenilhidantoína, con el riesgo de producir aumento en la toxicidad de éstos.(31)

El nitroprusiato sódico es fármaco excelente para lograr una disminución gradual de la presión arterial, y que debe ser reservado para aquella embarazada en que la hipertensión pone en peligro la vida y que no respondió al tratamiento convencional. Recuérdese que el nitroprusiato es metabolizado en cianuros y tiocinatos y puede atravesar la placenta. En dosis bajas de 4 g/kg./minuto no se ha observado toxicidad fetal. (45)

Nitroglicerina intravenosa también ha sido usada tanto en venas como en arterias, en pacientes con preclampsia grave o complicadas con edema agudo de pulmón. Como presenta el mismo inconveniente de los vasodilatadores potentes que pueden producir sufrimiento fetal, su uso se restringe a mujeres con insuficiencia cardíaca.(33)

Isoxuprina: 2-(3-fenoxi-2-propilamino) –1- propanol el cual se presenta su fórmula química en la figura inferior, es un derivado de la adrenalina, en el que el resto del fenoxipropil, ha sido substituido por la porción nitrogenada. La sustancia resultante tiene propiedades vasodilatadoras y tocolíticas.(2,4,5)

Se ha señalado que la isoxuprina estimula a los receptores beta, tiene una acción específica sobre la musculatura lisa del lecho vascular, y dependiendo de la dosis utilizada posee efecto antiadrenérgico, como lo refiere Kiendel et al.(2)

Este fármaco es conocido desde 1959, y no ha sido utilizado en la práctica clínica como ocurre con otros fármacos vasoactivos (6) Su aplicación más frecuente ha sido en obstetricia y angiología, se ha empleado menos en medicina interna, particularmente en

enfermedades cerebro vasculares, y Todavía existe interés en su empleo en cirugía reconstructiva (6,7,1,13) Se ha empleado en emergencias hipertensivas (solo o combinado con otros fármacos) a dosis de 0.25 a 0.5 mg /kg de peso minuto (50 a 100 ampolletas de 10 mg en 30 a 60 minutos en infusión continua) (2) Obteniéndose una importante disminución de la presión arterial tanto en las cifras sistólicas como diastólicas progresivamente en los primeros cuarenta minutos apreciando el efecto en los primeros diez minutos (2,5,6,10)

Sus efectos colaterales son taquicardia e hipotensión arterial cuando se administra a dosis altas También produce palpitaciones y mareo con la administración IM o IV La única contraindicación que existe es su administración en pacientes hipotensos. Como este fármaco también ha sido utilizado en el manejo de parto pretérmino se ha podido valorar su impacto en el feto y recién nacido En el recién nacido puede ocurrir cualquiera de los siguientes efectos si se encuentra a concentraciones mayores de 10 mg/ml. En cordón umbilical. (2)

Isquemia miocárdica

Hipotensión

Taquicardia

Hipoglucemia

El Consenso Mexicano de Hipertensión Arterial (30) Sugiere, en la mujer hipertensa crónica, el tratamiento con alfametildopa, seguido de hidralacina y nifedipina, coloca como de segunda elección a los diuréticos y bloqueadores beta, contraindicando el uso de propanolol e inhibidores de la enzima convertora.

En relación con la preclampsia, coloca como de primera elección a la hidralacina, seguido por nifedipina y alfametildopa, contraindicando el uso de diuréticos inhibidores de la enzima convertora.

En casos de eclampsia sugiere como primera elección uso de sulfato de magnesio, aunado al uso de hidralacina o bien nifedipina, marca como segunda elección al nitroprusiato y al diazóxido, contraindicando los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertora y los bloqueadores ganglionares

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de la crisis aguda de hipertensión gestacional en el Instituto Nacional de Perinatología se basa actualmente en el uso de medicamentos antihipertensivos que parecen ser poco eficaces para descender en forma rápida las cifras de presión arterial y reducir el tiempo que se instituye el tratamiento definitivo (interrupción de la gestación) Esto puede ser debido, entre otros factores, a que estos medicamentos se administran por vía oral y por lo tanto el tiempo que se requiere para que alcance concentraciones terapéuticas es prolongado En nuestro país no existen las presentaciones para administración endovenosa de éstos mismos fármacos, en cambio, puede conseguirse la presentación endovenosa del fármaco isoxuprina que se ha empleado para el control de las crisis de hipertensión arterial pero que además se utiliza de manera frecuente en el control de la contractilidad uterina en los casos de amenaza de parto pretérmino Debido a lo anterior, se consideró conveniente analizar la posibilidad de este fármaco como una alternativa en el control de la enfermedad hipertensiva en el embarazo

OBJETIVOS

Demostrar la eficacia de la isoxuprina para el control de la tensión arterial en mujeres con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo severa e inminencia de eclampsia.

Comprobar la seguridad de la administración de este fármaco en el binomio madre-feto

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de la crisis aguda de hipertensión gestacional en el Instituto Nacional de Perinatología se basa actualmente en el uso de medicamentos antihipertensivos que parecen ser poco eficaces para descender en forma rápida las cifras de presión arterial y reducir el tiempo que se instituye el tratamiento definitivo (interrupción de la gestación) Esto puede ser debido, entre otros factores, a que estos medicamentos se administran por vía oral y por lo tanto el tiempo que se requiere para que alcance concentraciones terapéuticas es prolongado. En nuestro país no existen las presentaciones para administración endovenosa de éstos mismos fármacos, en cambio, puede conseguirse la presentación endovenosa del fármaco isoxuprina que se ha empleado para el control de las crisis de hipertensión arterial pero que además se utiliza de manera frecuente en el control de la contractilidad uterina en los casos de amenaza de parto pretérmino. Debido a lo anterior, se consideró conveniente analizar la posibilidad de este fármaco como una alternativa en el control de la enfermedad hipertensiva en el embarazo.

OBJETIVOS

Demostrar la eficacia de la isoxuprina para el control de la tensión arterial en mujeres con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo severa e inminencia de eclampsia

Comprobar la seguridad de la administración de este fármaco en el binomio madre-feto

HIPOTESIS

"La isoxuprina administrada por la vía venosa a dosis-respuesta, iniciando con 4 mg/min. En pacientes que tienen hipertensión aguda del embarazo (preclampsia, inminencia de eclampsia) reduce las cifras de tensión arterial media cuando menos 15 mm Hg sobre sus valores básaes."

PACIENTES Y METODO

Se efectuó un estudio cuasi experimental, con un diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado, longitudinal, descriptivo y prospectivo. Realizado en el Instituto Nacional de Perinatología dentro del departamento de Terapia Intensiva del adulto, tomando un universo de pacientes obstétricas atendidas en esta misma institución con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (severa e inminencia de eclampsia) según la norma técnica del Instituto (1)

Se evaluaron 15 pacientes para manejo con isoxuprina designándose como grupo A y 15 pacientes control designadas como grupo B, con un total de 30 pacientes, las cuales firmaron una carta de consentimiento. Todas ellas cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión siguientes.

Criterios de inclusión:

Mujeres Obstétricas

Con embarazo mayor de 20 semanas.

Que fueron atendidas en el INPer por cualquiera de sus servicios de consulta externa y/o urgencias.

Con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo severa, según criterios expresados en el Manual de Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia del INPer (1994). (1)

Con producto vivo, sin datos de sufrimiento fetal.

HIPOTESIS

"La isoxuprina administrada por la vía venosa a dosis-respuesta, iniciando con 4 mg/min. En pacientes que tienen hipertensión aguda del embarazo (preclampsia, inminencia de eclampsia) reduce las cifras de tensión arterial media cuando menos 15 mm Hg sobre sus valores básales."

PACIENTES Y METODO

Se efectuó un estudio cuasi experimental, con un diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado, longitudinal, descriptivo y prospectivo. Realizado en el Instituto Nacional de Perinatología dentro del departamento de *Terapia Intensiva del adulto*, tomando un universo de pacientes obstétricas atendidas en esta misma institución con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (*severa e inminencia de eclampsia*) según la norma técnica del Instituto (1)

Se evaluaron 15 pacientes para manejo con isoxuprina designándose como grupo A y 15 pacientes control designadas como grupo B, con un total de 30 pacientes, las cuales firmaron una carta de consentimiento. Todas ellas cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión siguientes:

Criterios de inclusión:

Mujeres Obstétricas

Con embarazo mayor de 20 semanas.

Que fueron atendidas en el INPer por cualquiera de sus servicios de consulta externa y/o urgencias

Con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo severa, según criterios expresados en el Manual de Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia del INPer (1994). (1)

Con producto vivo, sin datos de sufrimiento fetal

Que aceptaron participar en el estudio Previa firma de consentimiento

Criterios de exclusión

Eclampsia.

Diabetes Mellitus.

Antecedente o evidencia clínica de cardiopatía.

Insuficiencia renal aguda o crónica agudizada.

Uso de esteroides en los últimos 7 días.

Historia de asma bronquial.

Hipovolemia severa (PVC < 2 cm agua).

Complicaciones médicas/quirúrgicas que requieran intervención de urgencia

Una vez captadas las pacientes en el servicio de urgencias se les efectúa diagnóstico y cumpliendo con los criterios de inclusión, se procede a canalizar con solución glucosa al 10% para pasar carga hídrica de 300 ml, procurando un aporte mínimo de 125 ml/hora y aproximadamente 100 calorías por hora. Oxígeno nasal a 3 litros/hora, sonda de foley a permanencia, y manejo con los siguientes fármacos, alfametildopa 250 mg V.O., hidralacina 50 mg V.O., difenilhidantoina 250 mg I.V., hidrocortisona 16 mg

Enseguida se trasladó a la Unidad de Cuidados intensivos del adulto, donde se valorara nuevamente a la paciente, colocándose monitor fetal, monitor cardíaco, catéter de presión venosa central, equipo para monitorización de tensión arterial electrónico, y oxímetro. Procediendo a valorar una hora después de la administración de los fármacos la tensión arterial, si la presión arterial media persiste en límites superiores a 110 mmHg, en este momento se procederá al uso de Isoxuprina, diluyendo 10 ampulas de 1 ml (10 mg) en 80 ml de solución glucosa al 5%, e iniciando aplicación con bomba de infusión electrónica: 4 mg por hora durante 15 minutos una vez que se ha pasado esta dosis se valora nuevamente signos vitales, frecuencia cardíaca fetal (monitor continuo), y diuresis; si la PAM no ha alcanzado cifras de 105 a 90 mmHg, se incrementará la dosis de isoxuprina de 4 en 4, o sea a 8 ml/hora, después de infundir durante 15 minutos, se evaluará nuevamente la dosis sobre la base de la PAM, de no haber alcanzado las cifras anteriormente requeridas se incrementa la dosis, 4 mg x hora, de esta manera se continuara incrementando la dosis de 4 en 4 hasta las cifras deseadas, sin exceder de 48 mg/hora o 3 horas, si las cifras de la PAM se encuentra en cifras adecuadas se

mantendrá la misma dosis, si la PAM se presenta por de las cifras requeridas se disminuirá la dosis de 2 en 2 mg /hora, hasta alcanzar nuevamente cifras deseadas. Una vez que se corrige la tensión arterial se trasladó a la paciente a quirófano para la interrupción del embarazo según las condiciones obstétricas y se continuará con el medicamento hasta que sea interrumpido el embarazo o cuando se aplique el anestésico que requiera en cada caso la paciente.

Se evaluaron las siguientes variables de estudio: Tensión arterial media, tiempo en que se logró la disminución de 15 mmHg, y dosis, tiempo requerido para el control de la tensión arterial, dosis a cifras de PAM entre 105-90 mmHg, así como dosis con la que se logra estos cambios y los efectos colaterales en la frecuencia cardíaca fetal y frecuencia cardíaca materna.

Se capturaron los datos en una hoja tabular, previamente diseñada, capturando los datos en Excel 97, describiendo cada una de las variables y calculando las mismas para el análisis estadístico.

El análisis descriptivo de las variables se realizó calculando las medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

El resultado de la investigación se llevo a cabo en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 1997, en el Instituto Nacional de Perinatología(INPer) y con secuencia metodológica referida previamente se efectuó trabajo de investigación clínica intitulado "Isoxuprina fármaco alternativo en el manejo de la EHAE".

En la tabla 1 se presentan los datos clínicos de las pacientes incluidas en el estudio. La media de la edad de las pacientes del grupo A fue de 28 años (15-41), la edad gestacional de 32 semanas (27-40) y la media de los valores de la PAM fue de 134 mmHg (120-160). En las pacientes del grupo B la media de la edad fue de 28 años (20-38), la edad gestacional al ingreso de 34 semanas (27-40) y las cifras de la PAM se encontraron en 132 mmHg (123-153)

TABLA 1. VARIABLES CLINICAS DE LAS PACIENTES INCLUIDAS

Grupo A	Edad	E.Gest	PAM/Ingreso	Grupo B	Edad	E.Gest.	PAM/Ingreso
Media	28	32	134	Media	28	34	132
Promedio	29	32	135	Promedio	28	35	132
Mediana	29	31	132	Mediana	28	35	130
Rango	15-41	27-40	120-160	Rango	20-38	27-40	123-153
Desv. Est.	7	5	12	Desv. Est.	6	4	8

Al analizar la frecuencia de la distribución de las edades de las pacientes en ambos grupos (figuras 1 y 2) se encontró que 8 pacientes (52%) en el grupo A tenían edades en el intervalo comprendido entre los 21 y 25 años, en tanto que en el grupo B solamente 2 pacientes (21%) tuvieron edades dentro de este intervalo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (χ^2 cuadrada = 3.75; $p < 0.05$).

Frecuencia

Edad de pacientes
Grupo A

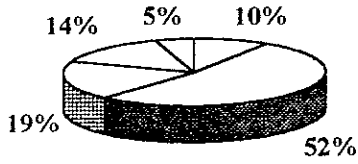
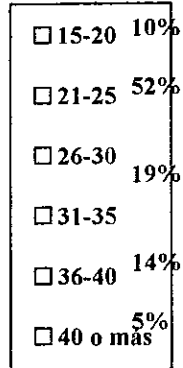


FIGURA 1



Frecuencia

Edad de pacientes
Grupo B

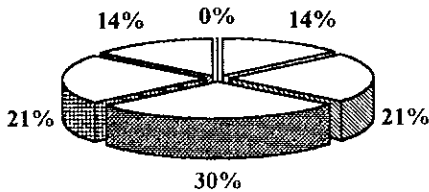
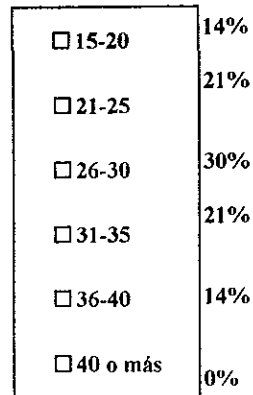
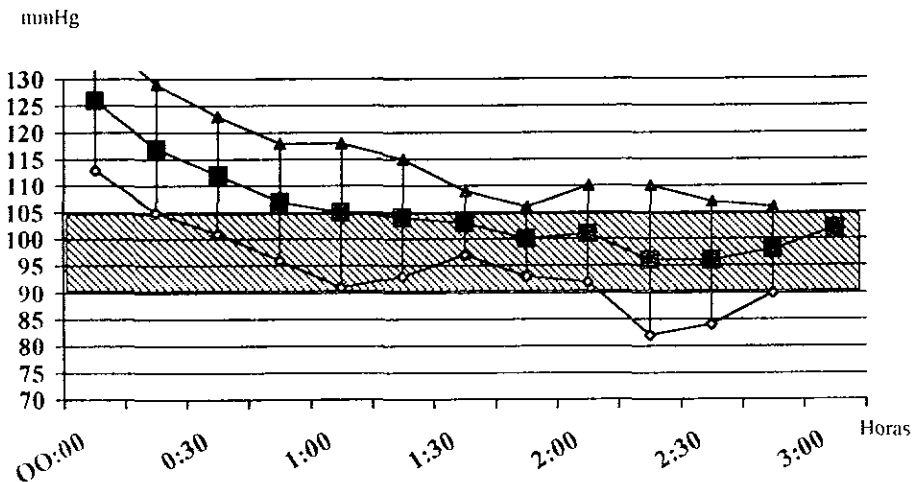


FIGURA 2

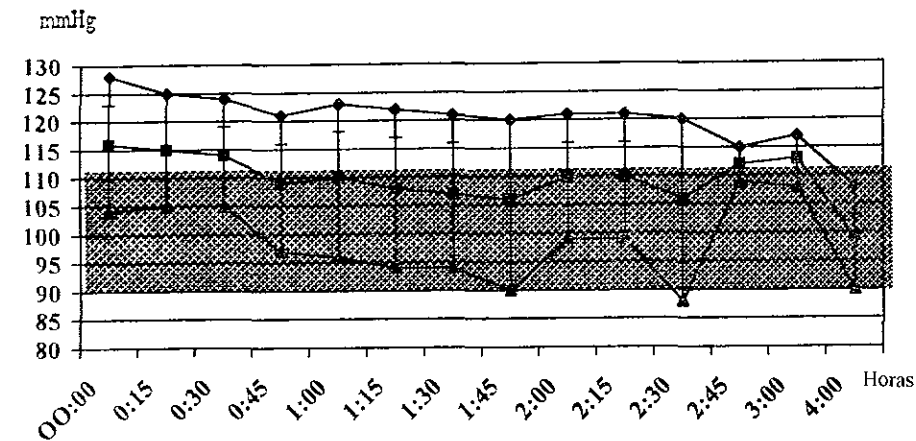


La evolución de las cifras de la PAM en las pacientes que recibieron el tratamiento con Alfametildopa e Hidralazina asociada a la Isoxuprina se presenta en la gráfica 1. En esta gráfica se presentan los valores individuales de la presión arterial media de las 15 pacientes incluidas en el grupo A tanto al ingreso como después de iniciado el tratamiento. En la gráfica 2 se analiza el perfil de la PAM en las pacientes del grupo B, que recibieron tratamiento solamente con Alfametildopa e Hidralazina. Para presentar con mayor claridad el comportamiento de las cifras de la presión arterial en ambos grupos de tratamiento, en las gráficas 3 y 4 se muestran los datos de la media y la desviación estándar de los valores de la PAM del grupo A y B respectivamente. Como referencia, en las áreas sombreadas de ambas gráficas se indica el intervalo de la PAM que se considera como normal para la gestación. En estas gráficas se observa que la respuesta terapéutica con el esquema de Alfametildopa e Hidralazina fue más variable que la que se obtuvo con la adición de la Isoxuprina, a juzgar por la dispersión de los valores de la PAM en los diferentes intervalos estudiados.

GRAFICA 1: Valores de la PAM ($\bar{x} \pm D.E.$)
Grupo A



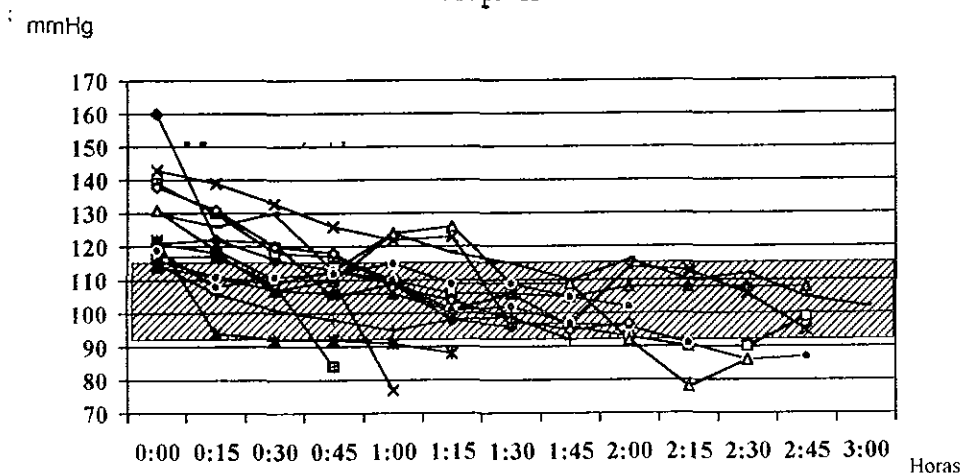
GRAFICA 2 :Valores de la PAM (x +- D.E.)
Grupo B



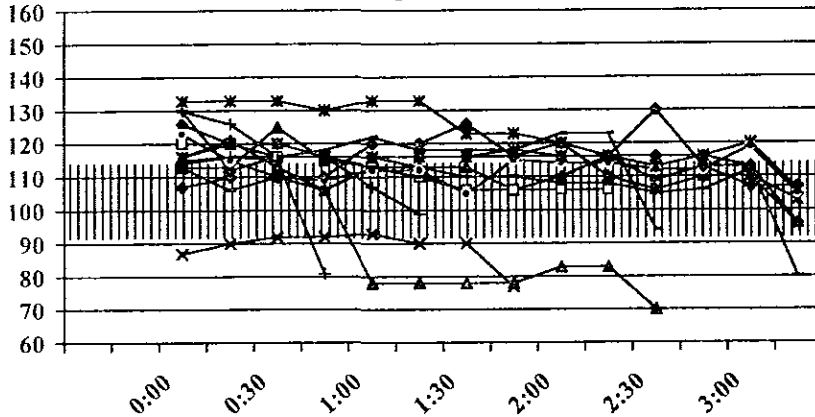
Margen óptimo de la PAM



GRAFICA 3 : PAM todas las pacientes
Grupo A



GRAFICA 4: PAM todas las pacientes
Grupo B

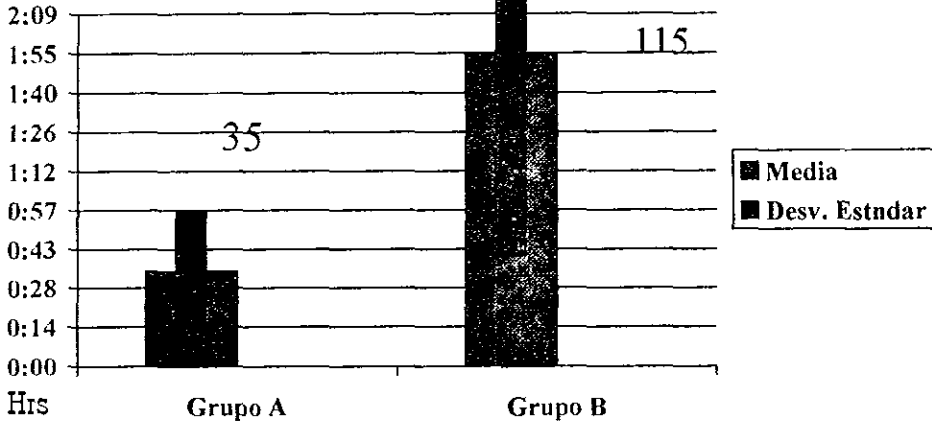


Margen óptimo de la PAM

En el grupo A, el tiempo requerido para que las cifras de la PAM descendieran 15 mmHg fue de $35 \text{ D.E.} \pm 27$ minutos, mientras que en el grupo B fue de $115 \pm \text{D.E.} 83$ minutos (gráfica 5). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Considerando que uno de los objetivos del tratamiento antihipertensivo en estas pacientes es el descenso de la PAM a los valores normales para llevar a cabo la interrupción del embarazo, se analizó también la diferencia en ambos grupos de tratamiento en cuanto al tiempo necesario para lograr este objetivo. Estos datos se presentan en la gráfica 6. En el grupo manejado con la combinación de Alfametildopa, Hidralazina e Isoxuprina la PAM llegó a valores normales a los $52 \pm \text{D.E.} 41$ minutos, mientras que en el grupo tratado con Alfametildopa e Hidralazina el objetivo se alcanzó a los $123 \pm \text{D.E.} 81$ minutos ($p < 0.00093$). La dosis media de Isoxuprina con la que se logró la disminución de la PAM a los valores entre 90 y 105 mmHg fue de 12.06 mg y el rango de dosis empleadas en estas pacientes fue de 1.2 a 79 mg

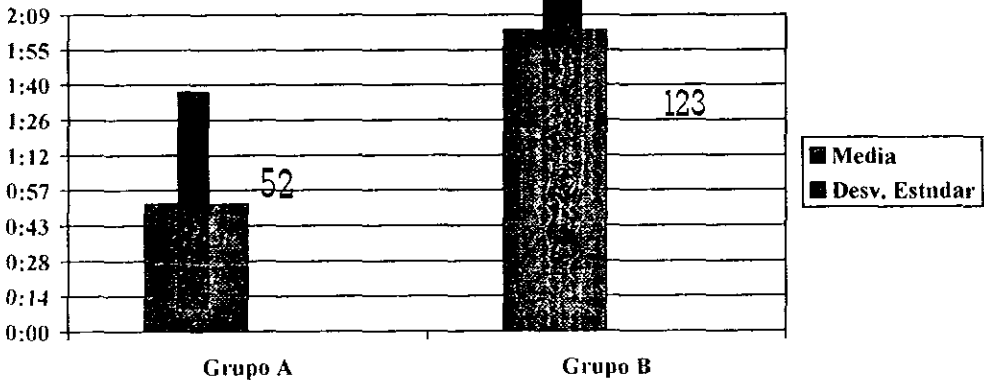
GRAFICA 5: Tiempo en que se logra disminuir 15 mmHg la PAM (isoxuprina)

Media A 35 minutos
 B 115 minutos
 Devs. Est. A 27 minutos.
 B 83 minutos.



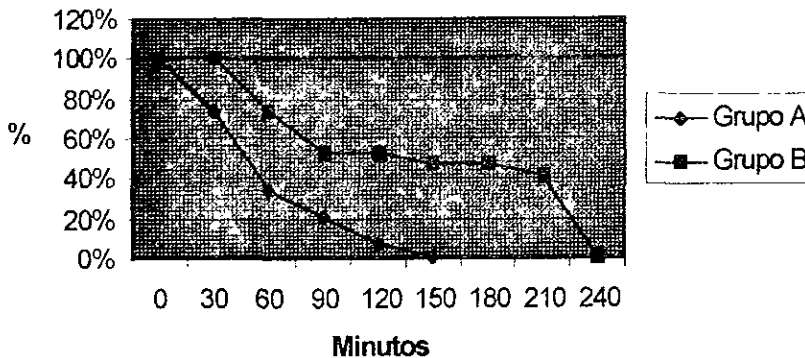
GRAFICA 6 : Tiempo en que se logran obtener cifras de 105-90 mmHg

Media A 52
 Media B 123
 Devs. Est. A 41 minutos
 B 81 minutos



La gráfica 7 muestra en forma comparativa, la frecuencia acumulada en el tiempo, de pacientes en que se logró el descenso de la PAM a las cifras normales (90-105 mmHg) A los 90 minutos 10/15 (66%) pacientes en el grupo A se encontraban con presión arterial normal mientras que en el grupo B a los 210 minutos solamente 7/15 (55%) de pacientes se encontraban controladas

GRAFICA 7 : Frecuencia acumulada

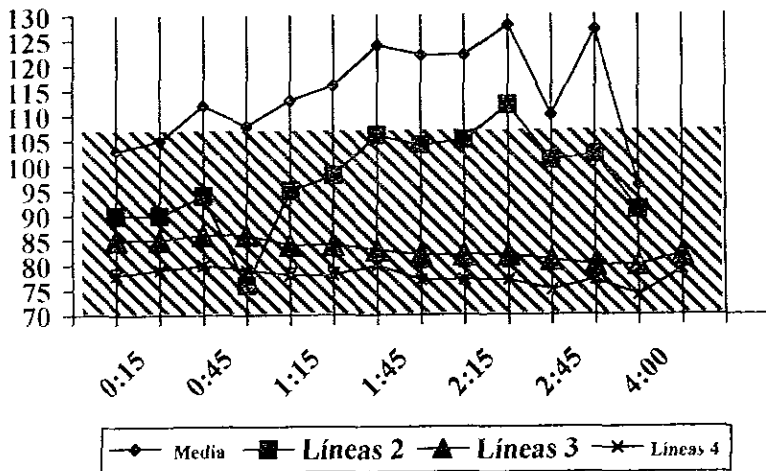


En la gráfica 8 se presenta el comportamiento de la frecuencia cardiaca materna en las pacientes tratadas con Isoxuprina (grupo A) y en las que no fueron tratadas con este fármaco (grupo B). Los valores en la gráfica representan la media y desviación estándar de la frecuencia cardiaca. Como puede observarse, las pacientes que recibieron

tratamiento con Isoxuprina tuvieron frecuencia cardiaca superior a la de las pacientes que se trataron solamente con Alfametildopa e Hidralazina. El análisis estadístico entre los grupos Mostró diferencias significativas en todos los intervalos. (p=0.0045)

GRAFICA 8 : Valores de la FCM (X ± D.E)
Grupo A y B

Latidos x'



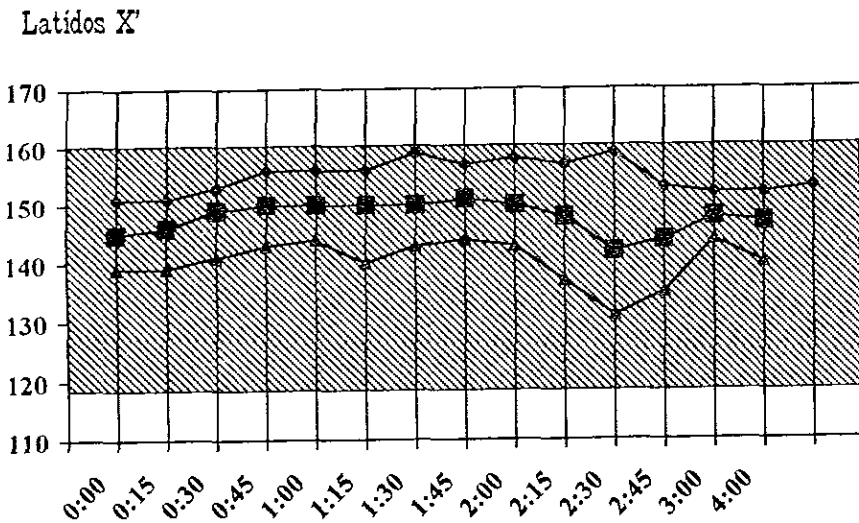
Línea sup e inferior Desv. Estándar
Línea 2 grupo A
Línea 3 grupo B

El análisis de la distribución de la frecuencia cardiaca del grupo tratado con Isoxuprina se muestra en la tabla 2. En 4/15 (26%) pacientes la taquicardia se consideró de riesgo (mayor de 120 latidos por minuto) por lo que fue necesario infundir una carga hídrica. En el resto de las pacientes la taquicardia no fue suficiente para disminuir la dosis de Isoxuprina o administrar una carga hídrica.

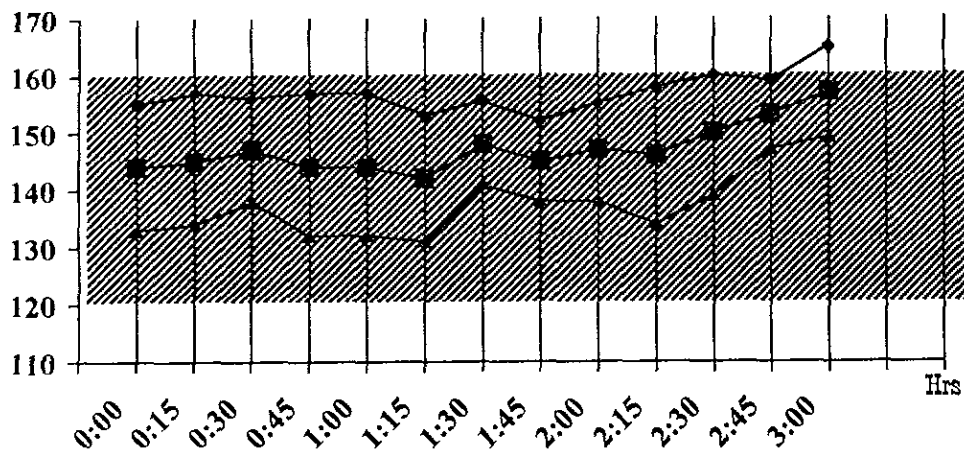
En cuanto a la frecuencia cardíaca fetal, las cifras mostraron una mayor dispersión en el grupo de las pacientes que se trataron con la Isoxuprina en todos los intervalos analizados. Sin embargo en ninguno de estos puntos se encontró diferencia significativa entre los grupos (gráfica 9 y 10).

GRAFICA 9 : Valore de la FCF (X +- D.E)
Grupo A

■ Margen óptimo de FCF



GRAFICA 10 Valores de la Grupo B (X+-D.E)



Margen optimo FCF



La evolución de los recién nacidos de las pacientes incluidos en el estudio se resume en la tabla 3. En esta se presenta el Apgar al nacimiento siendo la vía de resolución la cesárea en el 100% de los casos.

Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Media	Desv. Est
Grupo A	8	8	3	8	8	4	8	6	6	7	7	8	8	8	8	6.4	1.6
Grupo B	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0
Grupo B	7	8	8	7	8	8	8	8	7	4	7	4	8	8	8	6.8	1.4
Grupo B	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8.9	0.3

DISCUSION

A pesar de la diferencia que se encontró en la frecuencia de distribución de las edades de las pacientes incluídas en el estudio, el análisis de las variables clínicas registradas al ingreso indica que los dos grupos fueron comparables. Esto puede sostenerse en virtud de que en las pacientes de mayor edad sería esperable una menor respuesta terapéutica por la probabilidad de que la hipertensión tuviera una evolución mayor o estuviera condicionada por alguna enfermedad cardiovascular o renal no detectada. A pesar de que en el grupo de mujeres que se trataron con Alfametildopa e Hidralacina se encontró una mayor proporción de pacientes con edad entre los 31 y 40 años (35%), en el resto de las variables clínicas estudiadas (edad gestacional, severidad de la enfermedad, índice de masa corporal y PAM al ingreso) no se encontraron diferencias a las que se pudiera atribuir alguna diferencia entre los dos tratamientos probados. Es necesario admitir aquí que no se midió el volumen circulante de las pacientes en forma directa o indirecta, situación que podría explicar un comportamiento distinto al tratamiento. Sin embargo, uno de los criterios de exclusión dentro del protocolo fue la presencia de presión venosa central menor o igual a 2 cm de agua. Por otra parte, todas las pacientes que ingresan con el diagnóstico de preclampsia se les aplica una carga hídrica estándar para reposición del volumen intravascular.

El tratamiento con la combinación de Alfametildopa, Hidralazina e Isoxuprina mostró ser superior al tratamiento que actualmente se sigue en la institución (Alfametildopa e Hidralazina) en el control de la presión arterial. Esto se demostró por la mayor eficiencia del tratamiento con Isoxuprina para disminuir las cifras de la PAM a los valores que se consideran normales en la gestación y que se utilizan como meta para indicar la interrupción del embarazo, que es a fin de cuentas el único tratamiento real para la enfermedad hipertensiva de la gestación.

La eficacia terapéutica de la isoxuprina queda manifiesta en la diferencia tan importante en el tiempo que se requiere para disminuir la PAM 15 mmHg sobre los valores basales o para llevar la presión arterial a cifras normales, cuando se compara con el esquema de Alfametildopa e Hidralazina. Esta diferencia es incuestionable debido a que, al

reducirse el tiempo en el que se puede interrumpir el embarazo, también se reduce el tiempo de exposición del feto a condiciones de Isquemia placentaria.

Uno de los inconvenientes del análisis del comportamiento de las medidas de tendencia central (media, promedio, mediana, etc.) de un grupo de pacientes es que deja fuera el análisis del comportamiento individual de cada uno de los miembros del grupo. Esto es trascendente en el caso de enfermedades como la hipertensión gestacional cuya etiología y etiopatogenia son desconocidas, debido a que las diferencias que pueden existir en estas variables en los grupos que se analizan, harían cuestionable la aplicabilidad de este tratamiento en otros grupos de pacientes. Es por esta razón que en el análisis de los datos que se derivan de este estudio se utilizó una medida de la eficacia terapéutica que mide el porcentaje acumulado de pacientes que alcanzaron cifras normales de la presión arterial en función del tiempo de tratamiento. Utilizando esta medida se puede apreciar que el tiempo que se requirió para que el 50% de las pacientes tratadas con Isoxuprina estuvieran en condiciones para la interrupción del embarazo también fue menor que con el tratamiento convencional. (6, 14, 57)

La seguridad terapéutica en el tratamiento con Isoxuprina puede analizarse en los tres indicadores que se eligieron para valorarla. Primero, la presencia de efectos colaterales en la madre como es la taquicardia, cuyo riesgo principal es la inducción de insuficiencia cardiaca y edema agudo pulmonar. Este efecto es de capital importancia ya que aun cuando el mayor porcentaje de las mujeres en edad gestacional son jóvenes y por tanto mas resistentes a periodos prolongados de taquicardia, en algunos casos podrían existir cardiopatías valvulares, miocardiopatías, cardiomiopatías o trastornos de la conducción que incrementarían la susceptibilidad de las pacientes al desarrollo de estas complicaciones. (10)

En este estudio, solamente 4/14 pacientes presentaron episodios de taquicardia que ameritaron la aplicación de una carga hídrica. Sin embargo, el número de pacientes que se incluyeron no permite establecer con certeza la seguridad del medicamento. Esta debería analizarse en estudios con un número mayor de pacientes. Por otra parte, podría analizarse en estudios ulteriores si la reducción de la dosis de la Isoxuprina, aún cuando repercuta en un incremento en el tiempo en el que se logra la normalización de la presión arterial, pudiera aumentar el margen de seguridad para su uso como primera alternativa en estas pacientes. Aquí es importante mencionar que debido a consideraciones éticas no se utilizó como grupo comparativo el tratamiento con Isoxuprina sola y en este caso, la combinación de la Isoxuprina e Hidralacina podría potenciar la taquicardia. Esto conduce a la idea de que debiera probarse también en estudios con-

trolados el uso de la Isoxuprina sola, en pacientes en las que se midiera en forma más precisa el volumen circulante, debido a que en las mujeres en las que se encuentra reducido este, el efecto hipotensor de la Isoxuprina podría producir *mayor taquicardia*

La seguridad de la Isoxuprina también puede medirse en el impacto que *produce en el feto*. Se ha reportado, cuando se utiliza la Isoxuprina para inhibir la contractilidad del útero, que uno de los efectos indeseables del medicamento es la taquicardia fetal. Como en el caso de la taquicardia materna, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a esta variable entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, la seguridad de la Isoxuprina en el manejo de la crisis hipertensiva de la gestación debiera ser analizada en estudios con un número mayor de pacientes antes de concluir que puede sustituir al tratamiento actual (55)

La evolución de los recién nacidos de las mujeres hipertensas tratadas con Isoxuprina no mostró diferencias con la que se observó en las mujeres con el tratamiento convencional, lo cual también puede esgrimirse como una prueba más de la seguridad en el tratamiento con este medicamento. Será importante analizar diferencias en el Apgar, la frecuencia de internamientos en las áreas críticas ni en los días de estancia hospitalaria, así como en la presencia de complicaciones perinatales

A pesar de que en el presente trabajo se demuestra que la Isoxuprina es eficaz en el tratamiento de la crisis hipertensiva de la gestación, *un aspecto cuestionable en el trabajo* es lo adecuado de la comparación entre dos tratamientos que no son ideales para el control de la preclampsia. El uso de medicamentos como la Alfametildopa y la Hidralacina que se administran por la vía bucal y que en consecuencia se absorben lentamente haciendo que sus niveles terapéuticos se alcancen tardíamente, los hacen poco útiles en el manejo de una emergencia médica como es el caso de la hipertensión gestacional. Por otra parte la Isoxuprina es un medicamento que tiene efectos colaterales importantes y que puede resultar en la aparición de complicaciones que ponen en riesgo tanto a la madre como al feto. Las decisiones que han conducido al uso de Alfametildopa e Hidralacina en sus presentaciones para administración bucal se basan en que no existe en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud la presentación endovenosa de estos medicamentos con los que se tiene experiencia en otros países y son seguros para uso durante el embarazo. Otras alternativas terapéuticas para el manejo de la crisis hipertensiva en mujeres no embarazadas no son seguras para el manejo de la preclampsia y eclampsia. Tal es el caso de los vasodilatadores (nitroprusiato de sodio, diazóxido, trimetafan) que son muy eficaces

en el control de la hipertensión arterial severa en casos de encefalopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o feocromocitoma (10, 55)

El uso de la combinación Alfametildopa-Hidralacina está fundamentado en el Manual de Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia de nuestra institución. Sin embargo, de acuerdo con los resultados de este estudio se puede concluir que la respuesta terapéutica a estos medicamentos es incierta y requiere de un periodo por lo menos de 3 horas para disminuir las cifras de la presión arterial a los niveles normales. Esto plantea que el tratamiento aun que es eficaz se puede mejorar con el uso de medicamentos alternos

La experiencia con la Isoxuprina es limitada en el caso de la hipertensión gestacional

La Isoxuprina, un fármaco de la década de los cincuentas y que ha sido usado como antihipertensivo, y de fácil obtención.

En este protocolo de estudio se usaron dosis menores que en algunos otros, donde se manejaron dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg. de peso por minuto (50 a 100 ampulas de 10 mg en 30 a 60 minutos en infusión continua, lo cual da mayor seguridad a las pacientes de nuestro estudio (binomio madre-hijo). Siendo probablemente el por que no se presentan reacciones secundarias indeseables, como se reporta en el manejo de la Isoxuprina (2,14)

CONCLUSION

1.-Esté fármaco es eficaz al producir una disminución gradual de la PAM, en pacientes con preclampsia severa e inminencia de eclampsia, brindando un amplio margen de seguridad, bastante aceptable.

2 -Se requiere de una mayor muestra para validar su confiabilidad

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

en el control de la hipertensión arterial severa en casos de encefalopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o feocromocitoma. (10, 55)

El uso de la combinación Alfametildopa-Hidralacina está fundamentado en el Manual de Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia de nuestra institución. Sin embargo, de acuerdo con los resultados de este estudio se puede concluir que la respuesta terapéutica a estos medicamentos es incierta y requiere de un periodo por lo menos de 3 horas para disminuir las cifras de la presión arterial a los niveles normales. Esto plantea que el tratamiento aun que es eficaz se puede mejorar con el uso de medicamentos alternos.

La experiencia con la Isoxuprina es limitada en el caso de la hipertensión gestacional

La Isoxuprina, un fármaco de la década de los cincuentas y que ha sido usado como antihipertensivo, y de fácil obtención.

En este protocolo de estudio se usaron dosis menores que en algunos otros, donde se manejaron dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg. de peso por minuto (50 a 100 ampulas de 10 mg en 30 a 60 minutos en infusión continua, lo cual da mayor seguridad a las pacientes de nuestro estudio (binomio madre-hijo). Siendo probablemente el por que no se presentan reacciones secundarias indeseables, como se reporta en el manejo de la Isoxuprina. (2,14)

CONCLUSION

1.-Esté fármaco es eficaz al producir una disminución gradual de la PAM, en pacientes con preclampsia severa e inminencia de eclampsia, brindando un amplio margen de seguridad, bastante aceptable.

2.-Se requiere de una mayor muestra para validar su confiabilidad

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

PROPUESTA

Se propone continuar incrementar la muestra de este estudio ya que se trata de un fármaco económico, fácil de obtener y manejo sencillo.

Que además de las anteriores cualidades ha demostrado seguridad en su manejo, lo cual lo convierte en un fármaco útil ante la dificultad de obtener otros fármacos ya reconocidos por su eficacia como la alfametildopa, labetalol e hidralicina por vía intravenosa

BIBLIOGRAFIA

- 1 Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. 1994. México D.F.
- 2 Teubner W.Literaturubersicht uberexperimentelle und klinische Ergebnissen. Forstcher Med, 1972; 90:571-521.
- 3 Silver H., Crisis Hipertensiva durante el embarazo. Clinicas médicas de Norteaménca:1989, 4; 677-691.
4. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. "Williams Obstetricia", 3a edición, 1993. Salvat Editores, S.A. México.
5. Chester H, PhD. Winsor T, M.D.: Physiological Basic for clinically obseved Circulatory effects of Isoxuprine. Acta pharmacol, et toxicol: 1960,17 59-68.
- 6 Leija M A , López B H' Utilidad de la isoxuprina en crisis hipertensiva: Medicina Crítica. 1981; 2:93-96

PROPUESTA

Se propone continuar incrementar la muestra de este estudio ya que se trata de un fármaco económico, fácil de obtener y manejo sencillo

Que además de las anteriores cualidades ha demostrado seguridad en su manejo, lo cual lo convierte en un fármaco útil ante la dificultad de obtener otros fármacos ya reconocidos por su eficacia como la alfametildopa, labetalol e hidralicina por vía intravenosa

BIBLIOGRAFIA

- 1 Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología 1994 México D.F
- 2 Teubner W.Literaturubersicht uberexperimentelle und klinische Ergebnissen. Forstcher Med, 1972; 90:571-521.
- 3 Silver H.; Cnsis Hipertensiva durante el embarazo. Clinicas médicas de Norteaménca:1989, 4; 677-691
4. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF "Williams Obstetricia", 3a edición, 1993. Salvat Editores, S.A México
- 5 Chester H, PhD Winsor T, M D.: Physiological Basic for clinically obseved Circulatory effects of Isoxuprine. Acta pharmacol, et toxicol. 1960,17 59-68.
- 6 Leja M A , López B.H Utilidad de la isoxuprina en crisis hipertensiva: Medicina Crítica. 1981, 2 93-96

- 7 Hernández H. E Ribera R E Hipertensión Arterial Experiencia y Actualización. tesis doc. 1996
- 8 Ines I R, Nikerson M., Rall.; Las bases de la farmacología de la terapéutica: Goodman G., 8 edición, 1991
- 9 Instituto Mexicano del Seguro Social: Norma técnico médica para la prevención y manejo de preclampsia eclampsia. : 1995
- 10 Arias F Practical Guide to High Risk Pregnancy and Delivery. Second edition, 1993. Mosby year book, Inc. USA
11. Benson RC Diagnóstico y Tratamiento Gineco-Obstétricos, 5a edición. 1990 Editorial Manual Moderno, S.A. de C.V. México D.F.
- 12 Schwarcz RL, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH "Obstetricia", 4a reimpresión, Librería "El Ateneo", Editorial. Argentina.
13. Información estadística de EHAE inminencia de eclampsia y eclampsia del Departamento de Análisis y Estadísticas del Instituto Nacional de Perinatología. 1996
- 14 Cruz M.E.,Hernández-Rojas M.; Usos clínicos de la Isoxuprina en medicina crítica: Med Crit y Ter Int. 1995; 6: 221-226.
- 15 Norman F , Manegement of Preclampsia; Seminars in Perinatology, 1994, 18-94-102.
- 16 Fenakel, K., Fenakel, G.. Nifedipine in the treatment of severe pre-eclampsia ; Obstet. Gynecol 1991, 77: 331-337
- 17 Bojorges B Tratamiento de las crisis hipotensivas con edema agudo de pulmón con isoxuprina o fentolamina Boletín Inst. Nal Cardiología 1995 : 4 123-26
- 18 Helayne M Acute Hypertensive Crisis in Pregnancy. Medical Problems in Pregnancy. The Medical Clinics of North America1989 ;73 -3 ,623-36

- 19 Davey DA, Mac Gillivray I: *The classification and definition of the hipertensive disorders of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1988 ;158 892-898
- 20 Sinaí BM *Pitfall in diagnosis and management of preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1988 ;159 .-5.
- 21 Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al : *Preeclampsia An endothelial cell disorder*. Am J Obstet Gynecol 1989 ;161 :1200-1204.
22. Taylor RN, Heebron DC, Roberts JM . *Growth factor activity in the blood on women in whom preeclampsia is elevated form early pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1990 ,163 :1839-1844.
23. Lockwood CJ, Peters JH : *Increased plasma levels of EDI+ Cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 :358-362.
24. Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA : *Coagulation changes in eclampsia : There frequency and pathogenesis*. 1976 ;124 .855.
25. Weintein L . *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy* Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 159-167
- 26 Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al . *A biopsy study of hipertension in pregnancy*, in Bonnar J, McGillivray I, Symmonds EM (eds) : *Pregnancy Hypertension*. Baltimore, University Park Press, 1980, pp 333-336
27. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, et al . *Hipocalciuria in preeclampsia*, N Engl J Med 1987 ,316 715-718.
- 28 Sanchez-Ramos L, Sandioni S, Andren FJ, et al *Calcium excretion in preeclampsia*. Obstet Gynecol 1991 ; 77 510-513

- 29 Sibai BM Magnesium sulfate is the ideal anticonvulant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990 , 162 . 1141-1145
- 30 Consenso Mexicano de la Hipertensión Arterial. Rev Mex Cardiol 1995 (en prensa).
- 31 Probst B Hypertensive disorders of pregnancy. Emerg Med Clin North Am 1994 , 12 73
- 32 National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990 , 163 : 1689
33. Silver H. Acute hypertensive crisis in pregnancy. Med Clin North Am 1989 ; 73 :623
- 34 World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidencia of hypertension in pregnancy Am J Obstet Gynecol 1988 , 158 :80.
- 35 Saflas AF, Olson DR, Franks AL, y col Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Am J Obstet Gynecol 1990 ;163 : 460.
- 36 Groenendijk R, Trimbos JF, Wallemburg Hc. Hemodynamic measurements in pre-eclampsia Preliminary observations. Am J Obstet Gynecol 1984 ;150 :232
- 37 Remuzzi, Ruggenti P. Prevention and treatment of pregnancy associated hypertension What have we learned in the last 10 years ? Am J Kidney Dis 1991 ;18 :285.
- 38 Kaiser L, Sparks Hv. Endothelial cells . Not just a cellophane wrapper. Arch Intern Med 1987 147 :569.
- 39 Mondragón A, Cobo C, Aylklón J. El papel del endotelio en la trombosis coronaria. Rev Mex Cardiol 1992 ; 2. 69
- 40 Mehra J. Endothelium, coronay vasodilatation and organic nitrates. Am Heart J 1995 , 129 382

- 41 Gryglewski RJ, Botting RM, Vane Jr. Mediators produced by the endothelial cell
Hypertension 1988 ;12 :530.
- 42 Vane JR, Anggard EE , Bootting RM Regulatory functions of the vascular
endothelium. N Engl J Med 1990 ; 323 :27
- 43 Campbell DM, Campbell AJ. Evans blue disappearance rate in normal and pre-
eclamptic pregnancy. Clin Exp Hipertens 1983 ; B2 :163.
- 44 Fournie A, Monrozies M, Pontonnier C, y col Factor VIII complex in normal pregnancy,
pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1981 ;88 :250.
45. Ballegger V, Spitz B, Kieckens L, y col Predictive value of increaed plasma levels of
fibronectinin gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 :432.
- 46 Rappaport VJ ; Hirata G, Yap HJ, y col. Anti-vascular endothelial cell antibodies in
severe pre-elampsia. Am J Obstet Gynecol 1990 ,162 :138.
47. Dildy Ga, Cotton DB. Management of severe preeclampsia and eclampsia. Crit Care
Clin 1991 ,7 :829
- 48 Morgan MA, Silavin SL, Doumer KJ, y col. Effects of labetalol on uterina blood flow
and cardiovascular hemodynamics in the hypertensive gravid baboon. Am M Obstet
Gynecol 1993 ,168 : 1574.
49. Saotome T, Minoura S, Terashi K Labetalol in hypertension during third trimester of
pregnancy : its antihypertensive effect and pharmacokinetic dynamic analysis. J Clin
Pharmacol 1993 ;33 :979
- 50 Paterson B, Robson S, Redfern N. Hydralazine boluses for the treatment of severe
hypertension i pre-eclampsia. Br J Obstet Gynecol 1994 ,101:409

- 51 Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994 ;83 :616
52. Aldrete A, Texto de anestesiología Ed Salvat , 1992,18 346
- 53 Easterling TR, Benedetti TJ, Maternal hemodynamic in normal and preeclamptic pregnancies. A longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1061-1069.
54. Barton J, Sibai BM, Acute life-threatening emergencies in preeclampsia-Eclampsia. *Clin Obstet and Gynecol.* 1992;35:2:402.
55. Allen H, Short H, The use of isoxuprin in management premature labor. *A. Pp Ther* 1965 1:7:544-547.
- 56 The Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure *Arch Int Med* 1988;148:1023.
- 57 Mies AA: Farmacología clínica de los antihipertensivos, *Clin Med norte America.* 1978;1:675-698.
58. Carrera JM, Mallafre, Alegre M, Tamayo O.; *Monitorización Anteparto Salvat Edit.*; 1: 1980