

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

3

USO DEL CARVEDILOL DURANTE EL PUERPERIO EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA

208845

T E S I S

REQUISITO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA: DRA SONIA G. AGUILAR SOLIZ

TUTOR DE LA TESIS: DR. ROBERTO J. RISCO CORTES
REVISOR DE TESIS: DR. EDMUNDO HERNÁNDEZ VIVAR
COLABORACIÓN ESPECIAL: DR. ALBERTO SANCHEZ

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

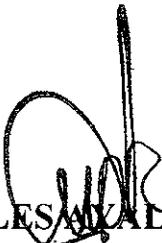


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DR. AQUILES AYALA RUIZ
DIRECTOR DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
H. J. M.



DR. ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
H. J. M.

SECRETARIA DE SAUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. LUIS CAÑEDO DORANTES
JEFE DE INVESTIGACION
H. J. M.



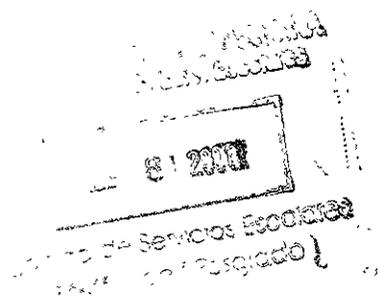
DR. ROBERTO RISCO CORTES
JEFE DE DIVISION DE GINECOLOGIA-OBSTETRICIA
H. J. M.
TUTOR DE TESIS



DR. LUIS EDMUNDO HERNANDEZ VIVAR
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
GINECOLOGIA - OBSTETRICIA
REVISOR DE TESIS



DRA. SONIA AGUILAR SOLIZ
MEDICO RESIDENTE DEL SERVICIO DE
GINECOLOGIA - OBSTETRICIA
ELABORO TESIS



AGRADECIMIENTO

**Al Hospital Juárez de México, a los maestros que allí laboran
y en especial a la mujer mexicana que contribuyó en mi
formación y capacitación, para de esta manera alcanzar uno
más de mis objetivos....Gracias.....**

**A mis amados padres y hermanos que confiaron plenamente
dándome su apoyo incondicional e
inquebrantable.....Gracias.....**

INDICE

INTRODUCCION.....	3
MARCOTEORICO.....	5
HIPOTESIS.....	47
OBJETIVOS.....	48
MATERIAL Y METODOS.....	49
RESULTADOS.....	55
ANALISIS.....	57
CONCLUSIONES.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	60
ANEXO.....	71

USO DEL CARVEDILOL DURANTE EL PUERPERIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

I. INTRODUCCION

Las pacientes con preeclampsia-eclampsia, tiene una incidencia significativamente mayor de morbilidad y mortalidad materno-fetal en relación con las pacientes normotensas, por los efectos y consecuencias a órgano blanco como es a nivel hepático, cardiaco, renal, del sistema nervioso central y sistema hematológico. La pre-eclampsia representa la primera causa de morbi-mortalidad materna en 6 de 23 países analizados por la OPS , la segunda en nueve más y se encuentra entre las primeras 5 causas de morbilidad materna.(1)

Cada año medio millón de mujeres mueren por causas relacionadas con el embarazo en el mundo,el 99% de estas muertes ocurren en los países en desarrollo.Del 10% al 15% de las muertes maternas están asociadas con

trastornos hipertensivos y el 10% esta asociado con pre-eclampsia eclampsia.(2)

En USA la preeclampsia-eclampsia tiene una incidencia aproximada del 7% del total de embarazos, siendo el 1.5% en hospitales privados,15% en clínicas universitarias y produce el 22% de muertes perinatales y el 20% de muertes maternas.

Dentro de las estadísticas de mortalidad relacionada con la Salud Reproductiva en Mexico de 1980 a 1997 se destaca el papelpreponderante de la preeclampsia que alcanza el 32.8% respecto al total de defunciones de mujeres de 15 a 49 años en 1997, con tasas elevadas en las edades extremas.(3)

En México es la primera causa de defunción materna prevenible, destacando que la eclampsia constituye el 34.39% de causa de mortalidad materna. (3, 4)

II. MARCO TEORICO

DEFINICION

La preeclampsia eclampsia es un padecimiento propio de la mujer embarazada después de las 20 semanas de gestación; que se caracteriza por la presencia de hipertensión, proteinuria, edema y/o crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.(5)

FISIOPATOLOGIA

La preeclampsia-eclampsia es una enfermedad que a pesar de su frecuencia y de la gravedad de sus complicaciones continúan siendo desconocidas las causas que la provocan. (6)

Diversos autores han postulado diferentes rutas fisiopatológicas que intentan explicar los mecanismos que participan en el origen y desarrollo de esta enfermedad.

En el embarazo normal el citotrofoblasto invade las arteriolas espirales hasta el primer tercio del miometrio destruyendo la capa muscular y la inervación autonómica de las mismas, de esta manera se mantiene la circulación uteroplacentaria como un sistema de baja resistencia, baja presión y flujo elevado que permiten el incremento del suministro sanguíneo al feto en crecimiento. (7.8)

Robertson y Khong refieren que en la preeclampsia existe una alteración de la invasión trofoblástica de las arterias espirales que siguen teniendo la arquitectura presente fuera del embarazo y en consecuencia no se dilatan.(8)

Zhou Yan y cols., demostraron que el citotrofoblasto normalmente transforma su fenotipo por el del endotelio de los vasos sanguíneos maternos asemejándose a estas células endoteliales que reemplazan; en la preeclampsia existe una reducción en la invasión de las arterias espirales por los citotrofoblastos que no transforman su fenotipo de adhesión vascular conservando los vasos arteriales su alta resistencia hasta el término del

embarazo, resultando en una reducción del flujo sanguíneo placentario lo que es un factor de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia-eclampsia.(6.8)

Se han propuesto mecanismos genéticos e inmunológicos que participan en la placentación defectuosa. (1.6)

Chesley y cols.,postularon una tendencia familiar para el desarrollo de la preeclampsia al encontrar un 26% de incidencia de preeclampsia en hijas de mujeres que tuvieron la enfermedad y sólo un 8% en las nueras. El desarrollo de esta patología podría estar asociado a un gen único recesivo o a una herencia de origen multifactorial.(6.9)

En las primeras etapas del desarrollo los genes paternos son los que controlan el desarrollo placentario y los genes maternos desempeñan un papel más importante en el desarrollo del embrión. Esta selección paterna o materna se realiza mediante la inactivación de uno u otro de los alelos a través de un proceso de metilación. Al mecanismo se le conoce como impresión genómica

o huella genómica y permite explicar patrones de herencia que no pueden ser interpretados mediante los mecanismos mendelianos clásicos.(1.10.11)

Graves sugiere que la preeclampsia podría originarse con la mutación de un gen paterno (metilación del gen paterno) y la expresión de un gen materno (demetilación del gen materno) lo que afectaría el desarrollo placentario. (12)

La expresión HLA-G de clase I en el citotrofoblasto que esta contiguo a los tejidos maternos hace que el citotrofoblasto sea capaz de invadir la decidua por que los linfocitos granulares grandes del útero reconocen a este citotrofoblasto como propio. (6.9)

Colbern y cols., observaron en la preeclampsia niveles bajos en la expresión HLA-G.(13)

Lim y cols., demostraron que en la preeclampsia hay una alteración en la expresión de HLA-G y por esta razón podría ser, que al no ser reconocido el citotrofoblasto como propio, pudiera ser atacado por los linfocitos granulares

grandes del útero lo que provocaría una reducción en la invasión del citotrofoblasto.(6.13)

Se ha propuesto el daño endotelial generalizado como el mecanismo patológico más importante en la preeclampsia. (1)

Las células del endotelio vascular secretan sustancias con acciones locales: La PGI 2 (prostaciclina) y el óxido nítrico (factor relajante del endotelio vascular) son vasodilatadores e inhibidores de la adhesión plaquetaria; la endotelina I y la angiotensina II que son vasoconstrictores. (1.8)

Wang y cols., comunicaron que los embarazos normotensos se caracterizan por aumentos progresivos en la PGI 2 en relación con el tromboxano A2, y aumentos progresivos en la relación de vitamina E con los peróxidos lipídicos.En la preeclampsia ambas relaciones se invierten, por tanto el tromboxano A2 elevado produce mayor vasoespasmo y agregación plaquetaria con la formación consecuyente de microtrombos lo que afecta invariablemente la perfusión tisular. Además la disminución de vitamina E, uno de los más importantes antioxidantes,conduce a un incremento en los radicales libres de

no, los que provocan daño endotelial generalizado a través de la oxidación de lípidos. (1.8.9)

Broot , Frieman y Roberts postulan que la hipoxia placentaria da como resultado la producción de factores desconocidos en la circulación materna lo que lleva a la activación del endotelio vascular con cambios difusos en la función endotelial dando el síndrome clínico de la preeclampsia.(9)

Taylor, postula que la activación de la célula endotelial se define como una alteración en el estado de diferenciación celular inducida como resultado de una estimulación por citocinas. Se han encontrado incremento del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) Interleucina I (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) en la preeclampsia.(6.9)

Conrad argumenta que el TNF alfa y la IL-1 producidas en la placenta por la hipoxia incrementan la generación de trombina, al factor activador de plaquetas, la permeabilidad endotelial y la adhesividad intercelular lo que conduce a la lesión endotelial. (6.1)

DIAGNOSTICO

El criterio para definir la hipertensión según la Sexta Junta Nacional para el estudio de la hipertensión en Estados Unidos de Norteamérica, es por medio del método auscultatorio, utilizando baumanómetro de mercurio, registrando las cifras de acuerdo a la aparición del primer ruido de Korotkoff y al desaparecer el quinto ruido. Durante el embarazo la hipertensión se diagnostica según el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia por la presencia de los siguientes criterios:

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

Estas alteraciones de la presión arterial deben estar presentes en dos tomas diferentes, con 6 horas o más de diferencia. (5.15)

Según el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (1996^a), la terminología utilizada para describir la hipertensión en el embarazo es el siguiente:

- Hipertensión inducida por el embarazo: Hipertensión que se desarrolla como consecuencia del embarazo y desaparece después del parto.
 - 1. Hipertensión sin proteinuria o edema patológico.
 - 2. Preeclampsia: Con proteinuria, edema patológico o ambos.
 - a). Leve.
 - b). Grave.
 - 3. Eclampsia: proteinuria, edema patológico o ambos junto con convulsiones y/o coma.

- Hipertensión coincidente: Hipertensión crónica subyacente que antecede al embarazo o persiste en el posparto.

- Hipertensión agravada por el embarazo: Hipertensión subyacente empeorada por el embarazo .
 1. Preeclampsia sobreimpuesta.
 2. Eclampsia sobreimpuesta.

- Hipertensión transitoria: Hipertensión que se desarrolla después del segundo trimestre del embarazo y se caracteriza por elevaciones leves de la presión arterial que no comprometen el embarazo. Esta forma de hipertensión desaparece después del parto, pero puede retornar en gestaciones posteriores.(9)

CUADRO CLINICO

La preeclampsia leve es un síndrome caracterizado por :

A) Hipertensión.

Presión diastólica mayor a 110 mmHg en una ocasión.

Presión diastólica mayor a 90 mmHg en dos o más ocasiones, con intervalo de 4 horas.

B) Proteinuria : Igual o mayor a 300 mg en 24 horas o 2 muestras obtenidas por sonda Vesical con un intervalo de 4 horas.

0.3 g. Albúmina por litro o mayor a 1+ en tira reactiva si la densidad urinaria es menor de 1030 o el pH urinario es menor de 8.

C) Edad gestacional : Mayor de 20 semanas.(5.15.16)

La preeclampsia severa esta presente si uno o más de los siguientes signos se encuentran:

- Presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg o diastólica mayor de 110 mmHg.

- Proteinuria igual o mayor a 5 g. En orina de 24 horas . 2+ o 3+ en tira reactiva.
- Oliguria (uresis menor de 400 ml en 24 horas).
- Alteraciones hematológicas (trombocitopenia, evidencia de anemia hemolítica microangiopática)
- Alteración de las pruebas de función hepática.
- Cefaléa, alteraciones visuales, auditivos u otros signos cerebrales.
- Dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho.(5.6)

La eclampsia es la ocurrencia de convulsiones y/o coma en una paciente con preeclampsia que no puedan ser atribuidas a otras causas. (5)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA PREECLAMPSIA LEVE

- La paciente recibirá controles medicos estrechos, indicaciones dietéticas y medicamentos estrictamente necesarios en hospitales de segundo nivel.

- Estas pacientes deberán ser citadas según cada caso, diario o cada tercer día y/o a los 7 o 14 días.
- Se les solicitarán ultrasonidos seriados para valorar crecimiento fetal, pruebas sin estrés (después de la semana 32 y de acuerdo a disponibilidad).
- Si la paciente presentara descompensación y/o sintomatología agregada, que agrave el cuadro clínico, deberá hospitalizarse.
- Estabilizada la paciente; valorar la posibilidad de controles ambulatorios, en consulta externa del segundo nivel o decidir la hospitalización definitiva hasta la interrupción del embarazo.
- No permitir que el embarazo rebase las 38-40 semanas.

TRATAMIENTO DE LA PRE-ECLAMPSIA SEVERA

Estas pacientes deben ser internadas, en los servicios de gineco-obstetricia, tococirugia o terapia intensiva según corresponda el caso.

Objetivos de la hospitalización:

- Mantener funciones vitales controladas.
- Prevenir las crisis convulsivas.
- Controlar la hipertensión.
- Tratar las complicaciones.
- Interrupción del embarazo de acuerdo al estado materno fetal.

FUNCIONES VITALES

- Mantener una adecuada función respiratoria.
- Monitorizar la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

- Colocación de catéter venoso central, confirmando su posición con electrocardiograma o radiografía de tórax.
- Colocación de sonda vesical a permanencia para medir diuresis horaria.
- Adecuación del volumen intravascular.

Esta patología cursa en la mayoría de los casos con disminución del volumen intravascular y hemoconcentración, por lo que debe valorarse el estado de hidratación, diuresis, presión venosa central (PVC), valores de hematocrito, hemoglobina, balance hidroelectrolítico incluyendo agua metabólica y pérdidas insensibles.

- Solución glucosada al 5% 1000 ml cada 8 horas con la finalidad de mantener un aporte hídrico de 125 ml hora.
- Soluciones electrolíticas (fisiológica, Hartman).
- Expansores del plasma: Dextran 40, Haemacel, plasma o albúmina, la velocidad de expansión es de 2-4 horas dependiendo de la PVC, diuresis, capacidad cardiovascular.

La albumina se administra específicamente en casos de hipoalbuminemia importante, a dosis de 37 gr. En 24 horas. En pacientes con hipoalbuminemia, edema, sin datos de insuficiencia cardiaca.

No debe administrarse ningún vasodilatador sin reponer previamente el volumen. Ni administrarse en presencia de sufrimiento fetal.

Solicitar exámenes de laboratorio: Biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, DHL, frotis de sangre periférica, cuantificación de proteínas y depuración de creatinina en orina de 24 horas y/o determinación cualitativa de orina (tira reactiva), gasometría arterial, USG obstétrico y de área hepática.

Registro de la frecuencia cardiaca fetal cada hora y vigilar pérdidas transvaginales, actividad uterina.(4)

PREVENCION DE LA CRISIS

SULFATO DE MAGNESIO

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) es el más empleado con el objeto de prevenir las crisis convulsivas, actúa bloqueando la transmisión neuromuscular disminuyendo de esta manera la liberación de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción neuronales, bloqueando la transmisión nerviosa hacia el músculo esquelético; este efecto es antagonizado por el calcio.

Existen varios esquemas de manejo del sulfato de magnesio, los más empleados son:

Esquema intravenoso de Sibai : Impregnación con 6 g I.V. de ($MgSO_4$)
en 10 minutos.

Mantenimiento 2g-3g I.V. por hora.

Esquema Zuspan Modificado: Impregnación 4 g ($Mg SO_4$) I.V

Diluidos en 250 ml de solución
glucosada al 5% en 20 minutos.
Mantenimiento 1-2 g I.V. por hora
administrados en infusión continua.

Efectos benéficos del ($MgSO_4$): Vasodilatación del lecho vascular, aumento del flujo sanguíneo uterino, aumento del flujo sanguíneo renal, aumento de la liberación de prostaciclina por las células endoteliales, disminución de la actividad de la renina plasmática, disminución de los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina, disminución de la respuesta vascular a sustancias vasopresoras, reducción de la agregación plaquetaria, broncodilatación.

Efectos indeseables del ($MgSO_4$): Disminución de la actividad uterina, disminución de la variabilidad cardíaca fetal, excesiva pérdida de sangre después del parto, depresión respiratoria y neuromuscular neonatal, calificación de APGAR bajos. 17

Datos clínicos relacionados con cifras crecientes de magnesio plasmático materno.

Concentración de Mg

Datos clínicos

Mg/ dl	
1.5 a 2.5	Cifra normal durante el embarazo
4 a 8	Variación terapéutica para profilaxis de las convulsiones.
8 a 12	Pérdida de reflejo patelar, visión doble, sensación de calor, rubor, somnolencia, lenguaje cándido.
15 a 17	Parálisis muscular, dificultad respiratoria.
30 a 35	Paro cardíaco.

Artículos de urgencia de los que debe disponerse en la cabecera de la cama de las pacientes que reciben sulfato de magnesio:

- Abatelenguas forrado con gasa.
- Cánula bucal de plástico de tamaño medio.

- Ampula de 10 ml de gluconato de calcio al 10%.
- Aspiración (de pared o portátil) con catéter y tubos.
- Aporte de oxígeno y tubos conectores. (18)

Las variables clínicas que se deben monitorizar son: Volumen urinario, reflejo rotuliano, función respiratoria y función cardíaca. (4)

DIFENILHIDANTOINA

Mecanismo de acción de la difenilhidantoína (DFH) :

- Posee un efecto estabilizador de membrana neuronal, lo cual dificulta el intercambio iónico.
- Aumenta el transporte activo de Na^+ y K^+ favoreciendo la captación de K^+ y aumentando la eliminación de Na^+ .
- Disminuye la propagación de la descarga neuronal a otras zonas del cerebro.
- Activa vías inhibitorias de la convulsión a nivel del cerebelo.

Reportes que existen en la literatura sobre su uso en la preeclampsia-eclampsia no son alentadoras ya que su efectividad es más baja en relación con lo que se observa con el uso del Mg SO₄.

Ventajas de DFH en relación al MgSO₄: No deprime el S.N.C.de la madre ni del producto, no interfiere con el registro cardiotocográfico, mejor APGAR al nacimiento, no altera la contractilidad uterina, no produce sangrados en el puerperio, efecto protector de la hipoxia cerebral en el binomio, no interfiere con la función hepática, no interfiere con el mecanismo de la coagulación, efecto anticonvulsivo a largo plazo, posibilidad de administración oral, acción directa sobre el foco convulsivo.

Desventajas: Alto porcentaje de fallas terapéuticas a las dosis recomendada, velocidad de administración lenta, posibilidad de cardiotoxicidad a las dosis terapéuticas, desconocimiento del fármaco por personal médico y de enfermería de las unidades de obstetricia. (17)

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVA

HIDRALACINA.

Dosis: 5 mg I.V. dosis inicial, después 5 a 10 mg cada 20 a 30 minutos.

NIFEDIPINA.

Dosis: 10 mg sublingual, si persiste la crisis hipertensiva administrar cada 30 minutos hasta 4 dosis. Posteriormente valorar 10 mg a 20 mg V.O. Cada 4 a 6 horas.

LABETALOL

Dosis: 20 a 80 mg I.V. rápida, después 40 a 60 mg hora I.V. en venoclisis.

NITROPRUSIATO DE SODIO

Dosis : 0.2 ug/kg/min. I.V. por venoclisis continua. A recién nacidos de pacientes tratadas intraparto debe vigilarse por el riesgo de toxicidad por cianuro y tiocianatos.

No debe administrarse ningún vasodilatador sin reponer previamente el volumen; Ni administrarse en presencia de sufrimiento fetal. (18)

COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA ECLAMPSIA

- Síndrome HELLP.(10%)
- Desprendimiento prematuro de placenta normoincerta.
- Insuficiencia renal.
- Edema agudo pulmonar.(6%)
- Edema cerebral.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Hematoma/ ruptura hepático.
- Hemorragia cerebral.

CRITERIOS PARA CONTINUAR EL EMBARAZO

- FETO INMADURO-MADRE ESTABLE (preeclampsia leve, hipertensión crónica controlada.

- Utilizar inductores de madurez pulmonar entre las 28-32 semanas.
- Feto sin datos de sufrimiento crónico o retardo del crecimiento intrauterino.
- Edad gestacional mayor de 24 semanas y menor de 34 semanas.
- El manejo debe ser en un centro terciario.

CRITERIOS PARA INTERRUMPIR EL EMBARAZO

CAUSAS MATERNAS:

- Crisis hipertensivas continuas.
- Oliguria severa.(menor a 30 ml/ hora)
- Proteinuria severa. (mayor a 5 g/ L)
- Depuración de creatinina menor de 50 ml/ dl.
- Trombocitopenia severa.
- Datos de hemólisis microangiopática.
- Alteración de la función hepática.
- Hematoma subcapsular o ruptura hepática.

- Crisis convulsiva.
- Desprendimiento prematuro de placenta normoincorta.
- Edad gestacional menor de 24 semanas y mayor de 34 semanas.(4.18)

CAUSAS FETALES

- Sufrimiento fetal agudo o crónico reagudizado.
- Oligohidramnios severo.
- Retardo en el crecimiento fetal.
- Obito fetal. (4)

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología aconseja la interrupción del embarazo por vía vaginal en casos de preeclampsia severa previa consideración de intolerancia fetal al trabajo de parto, presentación anómala, historia obstétrica previa y otros factores.

Por lo anteriormente mencionado el uso de fármacos antihipertensivos durante la gestación para el manejo conservador de la preeclampsia

eclampsia , se encuentra limitado dado que algunos tienen efectos sobre el feto, otros se desconoce por falta de estudios clínicos. Es bien sabido que al interrumpir el embarazo en las pacientes que cursan con preeclampsia-eclampsia, se observa evolución clínica favorable y normalización de la presión arterial, este proceso varía desde las primeras horas pos nacimiento hasta las 6 primeras semanas aproximadamente según estudios clínicos.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE SOSTEN

El objetivo del tratamiento de la hipertensión grave es evitar la pérdida de autorregulación cerebral y accidentes cerebrovasculares maternos subsiguientes, así como prevenir la insuficiencia cardíaca congestiva sin afectar la perfusión cerebral. (19)

La probabilidad de desarrollar hipertensión crónica subyacente está incrementada , varios artículos mencionan que la hipertensión residual significativa más común en la preeclampsia leve que en la severa y más baja después de la eclampsia.

En el único estudio de Fisher et al, el diagnóstico de preeclampsia fue confirmada por biopsia renal, siendo la prevalencia de hipertensión del 10%, casi idéntico a la cifra obtenida de mujeres en el National Health Survey. En 53 reportes de artículos siguiendo estudios de 2637 mujeres con antecedente de eclampsia, la prevalencia promedio de hipertensión es de 23.8%. (5.20)

Estudios epidemiológicos demostraron que el riesgo cardiovascular además de estar en relación con el aumento de las cifras tensionales, también depende de la coexistencia con otros factores. Se considera que existe una relación directa entre la presión sistólica y diastólica con la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los agentes farmacológicos antihipertensivos utilizados más frecuentemente en el puerperio en pacientes con preeclampsia son : Hidralacina, captopril , nifedipina.

HIDRALACINA

Mecanismo de Acción: Produce relajación directa del músculo liso vascular arteriolar; por activación de guanilato ciclasa y acumulación de guanosina 3-5 monofosfato. Notables reacciones compensadoras de tal vasodilatación incluyen aumento de la frecuencia y contractilidad cardíaca, aumento de la actividad de renina en plasma y retención hídrica, todo lo cual contrarresta el efecto antihipertensivo de la droga.

Se absorbe en el tubo digestivo, se metaboliza en el hígado. Y se tiene una concentración pico de 30-120 min. después de la ingesta; duración del efecto es de 6 a 8 horas. Por vía parenteral, los efectos hipotensores se observan en 10 a 20 min y dura de 2 a 4 horas.

La Hidralacina causa en el 20% de las pacientes : Cefalea, vómitos, taquicardia, palpitaciones, mareos, debilidad general, fatiga, hipotensión postural, pancitopenia, falla cardíaca congestiva, isquemia miocárdica; menos frecuentes son constipación, diarrea, ansiedad, alteración del sueño, hepatitis,

ictericia colestásica o necrosis centrolobulillar, edema pulmonar, síndrome similar a lupus eritematoso sistémico, congestión nasal. En el embarazo éste medicamento tiene clasificación "C" de la FDA; en el neonato produce trombocitopenia.(21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28)

CAPTOPRIL

El efecto es a nivel del sistema renina-angiotensina y aldosterona bloqueando la conversión de la relativamente inactiva angiotensina I en la angiotensina II activa.

Es rápidamente absorbido cuando se administra por vía oral. Tiene biodisponibilidad del 65% aproximadamente y se reduce con alimentos. La concentración pico en plasma se observa en 1 hora y es depurada rápidamente con vida media de 2 horas. Aproximadamente el 95% se elimina por orina, el 50% como captopril y el resto como metabolitos (dímero de disulfuro y dímero de cisteina).

El captopril produce neutropenia, en el 12% a 25% puede coexistir con trombocitopenia o anemia; también causa anemia hemolítica, hipotensión, cefalea, mareo, vértigo, más raramente ataxia, confusión, depresión, alucinación, somnolencia, hipercalemia, hipernatremia, pancreatitis, falla renal aguda.(21, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

NIFEDIPINA

Inhiben la entrada de calcio en las células o su movilización desde depósitos intracelulares y por ende se han denominado bloqueadores de los canales de calcio.

Se absorbe rápidamente por vía sublingual. La biodisponibilidad es de aproximadamente 50% por vía oral y la concentración pico en plasma se observa de 1 a 3 horas. Tiene vida media de 3 a 4 horas. Los metabolitos son excretados predominantemente por los riñones; la propia nifedipina no aparece en orina.

La nifedipina causa en el 20% de las pacientes vasodilatación excesiva, edema periférico, taquicardia refleja, hipotensión postural, cefalea, mareo, vértigo. Anemia aplásica, trombocitopenia en 0.5%, angina de pecho, síncope, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, eritema facial, hemiparesia, parosmia, depresión, ginecomastia, anorexia, náuseas, constipación. Más raramente falla cardíaca congestiva, edema pulmonar en el 2% de los pacientes, enuresis, nocturia, urgencia urinaria, hepatitis, ototoxicidad.(21, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41)

CARVEDILOL

Es un fármaco antihipertensivo aprobado en USA en 1995 para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial de difícil control como monoterapia. En mayo de 1997 sobre la base de resultados de pruebas clínicas llegó a ser la primera droga bloqueante de los receptores alfa y beta adrenérgicos aprobada para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática.

Con bases sobre estudios clínicos extensos, el carvedilol fue aprobado para su uso en pacientes con hipertensión arterial sistémica leve o moderada, usando

dosis de 6.25 a 25 mg dos veces al día o en combinación con otros antihipertensivos.

En un estudio clínico comparativo, la acción antihipertensiva del carvedilol fue cuantitativamente similar al labetalol y otros antagonistas de los receptores beta, diuréticos, captopril y nifedipina. Sin embargo por su alto costo, el carvedilol no puede ser considerado el tratamiento de primera línea en pacientes con hipertensión no complicada. (42)

No existe experiencia clínica de su uso en pacientes en puerperio que cursen con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. El fabricante no recomienda su uso durante el embarazo por falta de estudios que corroboren su eficacia y/o daño sobre el feto.

El carvedilol es un agente bloqueante de los receptores beta adrenérgico no selectivo con actividad bloqueante de los receptores alfa 1, actividad moderada estabilizante de membrana, actividad simpaticomimética no intrínseca así como alta solubilidad lipídica. (43.44)

El carvedilol está constituido por una mezcla racémica consistiendo en 2 enantiómeros S (-) carvedilol y R(+) carvedilol con perfil farmacocinético diferente.

FARMACOCINETICA

El nivel sérico pico del carvedilol se observó 1 a 1.5 horas por vía oral con un rango de 21 a 161 microgramos/l con dosis de 25 a 50 mg.

Su biodisponibilidad por vía oral es de 25% a 35%, los alimentos retardan pero no reduce el nivel sérico pico.

Para su distribución se une a proteínas el 95% a 98%, sobre todo a la albúmina con el R(+) enantiómero siendo más estrechamente que el S(-) enantiómero.

El isómero S(-) tiene actividad bloqueante alfa 1 y beta no selectivo, el isómero R(+) tiene actividad solo bloqueante alfa 1. (42, 45, 46)

El volumen de distribución es de aproximadamente 115 /l a 132/l. En caso de enfermedad hepática previa aumenta 4 veces. (47)

METABOLISMO

El carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado por oxidación del anillo aromático de la cadena lateral alifática (fase I de la reacción) y conjugación glucurónico (Fase II de la reacción). La primera isoenzima responsable para el

metabolismo es la citocromo p450 (CYP-450),CYP 2D6,CYP 2C9 y menos extensamente CYP 3 A 4,2C19,1 A 2 Y 2 E1. Posterior a la administración oral el carvedilol sufre el primer paso metabólico extenso estéreo selectivo resultando en el plasma niveles de R(+) carvedilol aproximadamente 2-3 veces más alta que S(-) carvedilol. El pobre metabolismo puede manifestar exagerada respuesta y/o toxicidad comparado con el metabolismo general.(47)

De su degradación resultan los siguientes metabolismos:

- Desmethylcarvedilol,tiene efecto un poco de beta bloqueante ,pero no actividad vasodilatadora .Este metabolito es recuperado solamente en pequeña cantidad por la orina. (48)
- 1 Hydroxy-carbazole.Este derivado es 50 a 80 veces más potente antioxidante que el carvedilol.
- 3 Hydroxy-Carbazole.Similar al anterior es 50ª 80 veces más potente antioxidante.(49)

- Carvedilol glucurónico comprende 5.2% de la dosis.

Se excreta primariamente en un 60% por vía fecal, la excreción renal es de 16% ,solo una pequeña cantidad se excreta sin cambios por la orina (1% de la dosis). Su vida media es de 6 a 10 horas. (48)

INDICACIONES O APLICACIÓN CLINICA

- Angina de pecho .
- Falla cardiaca congestiva.
- Hipertensión leve o moderada.

Para el manejo de la hipertensión se recomienda dosis inicial de carvedilol de 6.25 mg.c/12 horas, la dosis puede ser ajustada a 12.5 mg dos veces al día y otra vez a 25 mg c/12 horas si lo requirió siendo bien tolerado.Así la dosis puede ser mantenida por una a dos semanas antes de ajustar la dosis, permitiendo que el efecto antihipertensivo sea visto. El total de la dosis no

debe exceder de 50 mg/día. El carvedilol debe ser tomada con los alimentos ya que retarda la absorción y reduce el riesgo de hipotensión postural. (37.42)

Así como con otros beta bloqueantes, cuando discontinuamos la terapia, la dosis debe ser gradualmente reducida aproximadamente en un periodo de 2 semanas para evitar el rebote de la hipertensión. Los efectos adversos se observaron con dosis mayores a 50 mg y 100 mg diariamente. (40)

De forma similar pacientes con hipertensión arterial que no respondieron a la nicardipina (60mg/día) han sido eficazmente tratados con dosis baja de carvedilol (5-25 mg/día).

En casos de falla renal no requiere ajuste de la dosis. (41)

Como el carvedilol es extensamente metabolizada en el hígado y se sugiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Un estudio menciona que la terapia con carvedilol puede ser iniciada con el 20% de la dosis normal en este tipo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

- Asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad al carvedilol.
- Falla cardíaca evidente (Clase IV de NYHA de falla cardíaca descompensada)
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado.
- Bradicardia sinusal severa.
- Síndrome de daño sinusal.

PRECAUSION

- Anestesia/Cirugía (depresión miocárdica).
- Evitar retiro repentino o brusco;el retiro debe ser gradual en un periodo de 1 a 2 semanas.
- Broncoespasmo
- Falla cardíaca congestiva.

- Diabetes mellitus (Hipoglicemia/Hiperglicemia).
- Trastornos hepáticos.
- Hipertiroidismo/Tirotoxicosis.
- Trastorno vascular periférico.
- Feocromocitoma.
- Hipotensión postural, particularmente en ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

HEMATOLOGICO.

Se han reportado en algunos pacientes disminución de la hemoglobina y cuenta plaquetaria. Sin embargo no está claro este efecto relacionado con la droga. Reportan trombocitopenia en 1% a 2% de los pacientes tratados con este agente.(4)

CARDIOVASCULAR

Bradicardia (primariamente por altas dosis), empeoramiento de la angina ,palpitaciones, hipotensión y choque. (42, 50)

Bloqueo atrioventricular ocurre en 3% de pacientes tratados por falla cardiaca congestiva.

Con otros agentes beta bloqueantes se han reportado falla cardiaca,bloqueo cardiaco, frío extremo.(42, 47)

HIPERTENSION

La hipertensión de rebote sigue a una súbita discontinuación de la terapia con beta bloqueante,ha sido reportado y bien documentado.La hipertensión de rebote puede resultar de supersensibilidad de los receptores beta a catecolaminas. Una gradual reducción de los beta bloqueantes puede evitar esta reacción.Aunque no está bien sustentado, el beta bloqueante selectivo o beta bloqueante con actividad simpaticomimética intrínseca puede estar libre de esta complicación.

HIPOTENSION

Se ha observado hipotensión postural asociado a vértigo en algunos pacientes, siendo necesario retiro de la droga. 65.66. Este efecto es similar al observado con LABETALOL y esta presumiblemente relacionado con el bloqueo alfa.

La hipotensión postural no ha sido una complicación frecuente en otros estudios, este efecto adverso esta en relación con la dosis (50 mg a 100 mg por vía oral cada día) y ocurre sobre todo en ancianos. (42, 51)

En pacientes asintomáticos con trastorno arterial periférico leve o moderado, los beta bloqueantes pueden ocasionalmente precipitar claudicación intermitente, por ello estos agentes no deben ser usados en pacientes con severo trastorno arterial periférico o trastornos arteriales vasoespásticos. (52)

Colapso secundario a una profunda reducción de la presión sanguínea fue reportado en 2 de 156 pacientes tratados con carvedilol por hipertensión leve o moderada, una paciente recibió 50 mg diariamente y otra 100 mg /d. (50)

EFFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se ha reportado vértigo, fatiga, cefaléa, insomnio, somnolencia, delirio y cansancio.(50.51)

EFFECTOS ENDOCRINOS.

Los agentes beta bloqueantes presentan mínimo riesgo de alteración de la glucosa en pacientes no diabéticos.

Varios estudios han mostrado que el carvedilol (6.25 mg a 25 mg c/12 horas) no altera significativamente el colesterol total , las lipoproteínas de baja densidad o las lipoproteínas de alta densidad. La hipertrigliceridemia ha sido reportado en 1%.(42.47)

HIPERCALEMIA

Tienden a causar un ligero aumento en los niveles séricos de potasio. Sin embargo el potasio corporal total, no tiene cambios durante el tratamiento con éstos agentes cardioselectivos o no cardioselectivos. (53)

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

Náuseas, dolor abdominal y diarrea en 1% y 2% respectivamente en pacientes tratadas por hipertensión.

Con otros beta bloqueantes tambien se reportaron dispepsia, vomito, dolor abdominal, flatulencia.

EFFECTOS A NIVEL RENAL Y GENITOURINARIO

No altera significativamente el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. La resistencia renovascular ha mostrado disminución por el uso

crónico del carvedilol en pacientes hipertensos., así como una disminución de la microalbuminuria (54)

Disuria, nocturia e impotencia han sido reportados con otros agentes beta bloqueantes.(55)

EFFECTOS RESPIRATORIOS

Rinitis, faringitis, disnea y broncoespasmo ocasional han sido descritos en pacientes que recibieron carvedilol.Sin embargo un estudio en sujetos sanos reportó efectos pulmonares adversos no significativos. (56)

EFFECTOS DERMATOLOGICOS

Eritema y prurito han sido reportados en menos del 1%. 46 Se ha asociado el efecto del medicamento con un caso de síndrome de Stevens-Johnson, se trata de un paciente de 71 años,la sintomatología empezó 4 semanas despues del

inicio del tratamiento; se hospitalizó y manejó con esteroides y antihistamínicos por dos días, resolviéndose el síndrome en dos semanas.

Mialgia, artralgia rara vez. (55)

II. HIPOTESIS

El empleo de carvedilol como monoterapia en el puerperio en pacientes con preeclampsia disminuye la presión arterial a parámetros no riesgosos en comparación con otros esquemas de tratamiento.

III. JUSTIFICACION

La idea de utilizar un fármaco antihipertensivo es evitar la pérdida de la autorregulación cerebral y accidentes cerebrovasculares maternos subsiguientes, prevenir la insuficiencia cardiaca congestiva sin afectar la perfusión cerebral, evitar el daño renal y de retina; en caso de no ser así las consecuencias pueden ser severas e irreversibles a futuro. Por otro

nicio del tratamiento; se hospitalizó y manejó con esteroides y antihistamínicos por dos días, resolviéndose el síndrome en dos semanas.

Mialgia, artralgia rara vez. (55)

I. HIPOTESIS

El empleo de carvedilol como monoterapia en el puerperio en pacientes con pre eclampsia disminuye la presión arterial a parámetros no riesgosos en comparación con otros esquemas de tratamiento.

II. JUSTIFICACION

La idea de utilizar un fármaco antihipertensivo es evitar la pérdida de la autorregulación cerebral y accidentes cerebrovasculares maternos subsiguientes, prevenir la insuficiencia cardiaca congestiva sin afectar la perfusión cerebral, evitar el daño renal y de retina; en caso de no ser así las consecuencias pueden ser severas e irreversibles a futuro. Por otro

nicio del tratamiento; se hospitalizó y manejó con esteroides y antihistamínicos por dos días, resolviéndose el síndrome en dos semanas.

Mialgia, artralgia rara vez. (55)

I. HIPOTESIS

El empleo de carvedilol como monoterapia en el puerperio en pacientes con preeclampsia disminuye la presión arterial a parámetros no riesgosos en comparación con otros esquemas de tratamiento.

II. JUSTIFICACION

La idea de utilizar un fármaco antihipertensivo es evitar la pérdida de la autorregulación cerebral y accidentes cerebrovasculares maternos subsiguientes, prevenir la insuficiencia cardíaca congestiva sin afectar la perfusión cerebral, evitar el daño renal y de retina; en caso de no ser así las consecuencias pueden ser severas e irreversibles a futuro. Por otro

ado tratar de eliminar el empleo de múltiples antihipertensivos, por los efectos colaterales de cada uno de ellos en la paciente, así mismo reducir los costos y tiempo de estancia intrahospitalaria, evitar la ingesta de múltiples fármacos en diferentes horarios de manera que la paciente no abandone el tratamiento.

III. OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta antihipertensiva del carvedilol como monoterapia en relación al manejo convencional en pacientes con preeclampsia durante el puerperio, que cursen con cifras diastólicas igual o mayor a 100 mmHg. en el servicio de Obstetricia del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar la respuesta antihipertensiva del carvedilol como monoterapia en pacientes con preeclampsia en el puerperio.
- Evaluar los efectos colaterales del/ o de los antihipertensivos.

Evaluar días de estancia hospitalaria.

V. MATERIAL Y METODOS

DETERMINACION DE LAS VARIABLES

CUANTITATIVAS: Edad, paridad, presión diastólica, frecuencia cardiaca, valoración cardiológica (datos electrocardiográficos), valoración oftalmológica (grado de retinopatía); niveles séricos de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, glicemia, creatinina, potasio, transaminasa glutámica oxalacética, deshidrogenasa láctica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtendrá una muestra de 15 pacientes con preeclampsia que cursen en el tercerperio, con presión arterial elevada, con cifras diastólicas igual o mayor a 90 mmHg durante 4 horas consecutivas o de 110 mmHg en 2 tomas con

Evaluar días de estancia hospitalaria.

V. MATERIAL Y METODOS

DETERMINACION DE LAS VARIABLES

CUANTITATIVAS: Edad, paridad, presión diastólica, frecuencia cardiaca, valoración cardiológica (datos electrocardiográficos), valoración oftalmológica (grado de retinopatía); niveles séricos de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, glicemia, creatinina, potasio, transaminasa glutámica aspartato, deshidrogenasa láctica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtendrá una muestra de 15 pacientes con preeclampsia que cursen en el tercer trimestre, con presión arterial elevada, con cifras diastólicas igual o mayor a 95 mmHg durante 4 horas consecutivas o de 110 mmHg en 2 tomas con

intervalo de 6 horas. Y 15 pacientes con el manejo habitual con las mismas características.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, transversal, experimental, clínico.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con preeclampsia que cursen en el puerperio con cifras diastólicas igual o mayor a 100 mmHg durante 4 horas consecutivas o de 110 mmHg. con un intervalo de 4 horas.
- Pacientes comprendidas entre los 15 y 35 años.
- pacientes que no hayan recibido algún tratamiento de sostén en el grupo que se esta evaluando pos- nacimiento cualquiera sea la vía de interrupción del embarazo.
- Pacientes hospitalizadas.

ITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que recibieron terapia antihipertensiva previa durante el puerperio en el grupo que se esta evaluando.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Pacientes con antecedente de asma.

Antecedente de alergia al carvedilol.

Pacientes embarazadas con preeclampsia.

Pacientes con hipertensión crónica documentada previamente.

Pacientes con insuficiencia hepática de otra etiología (cirrosis biliar, alcohólica, pos hepatitis).

Selección : Pacientes hospitalizadas que reúnan criterios de inclusión y que no tengan alguno de los criterios de exclusión.

Personal de laboratorio clínico y rayos x.

Personal de los servicios de Obstetricia, Oftalmología, Cardiología.

Recursos materiales: Carvedilol tabletas de 25 mg, electrocardiógrafo de 12

derivaciones.

Reactivos para las determinaciones séricas de los estudios de laboratorio y radiografía de tórax.

METODO

- Se obtendrá una muestra de 15 pacientes preeclámpticas que se encuentren en puerperio con cifras tensionales igual o mayor a 100 mmHg. durante 4 horas consecutivas o de 110 mmHg. con un intervalo de 4 horas.
- Se administrará carvedilol tabletas de 25 mg por vía oral cada 12 horas hasta el control total de la presión arterial e irá reduciéndose la dosis en forma gradual.
- Se evaluará la presión diastólica a las 3 horas, 24 horas y al egreso.
- Se solicitará estudios de laboratorio antes de iniciar el manejo, durante el manejo y al egreso.
- Consideraremos útil el medicamento o los medicamentos a usar cuando la presión diastólica disminuya durante el intervalo de 24 a 36 horas.

Se considerará de riesgo el uso de medicamentos, cuando los pacientes presenten uno o más efectos colaterales o alteración de los datos de laboratorio y / o sea evidente

compromiso de un órgano, aparato o sistema.

Se realizará un documento que tendrá síntesis de historia clínica, efectos colaterales y finalización del estudio.

El grupo control serán aquellas pacientes que reúnan los criterios de inclusión pero con tratamiento antihipertensivo de sostén más utilizado en el servicio pos nacimiento (captopril 50 mg v.o. cada 8 horas, hidralacina 50 mgs v.o. cada 6 horas y nifedipina 10 mg v.o. cada 8 horas), excluyendo aquellas que no reúnan este perfil.

PELIGROS O RIESGOS

Hasta el momento ninguno conocido en este tipo de pacientes.

Los efectos adversos del fármaco se presenta a dosis superiores a los 50 o 100 mg/ día y se resuelve al suspender el medicamento.

Se considera la administración del medicamento con riesgo en todas aquellas pacientes que tengan contraindicación para su uso y aquellas en las que se haya presentado uno o más de los efectos colaterales.

Pacientes en los que esta contraindicado su empleo: Enfermedad obstructiva crónica, antecedente de asma, antecedente de alergia al carvedilol, insuficiencia hepática (cirrosis biliar, cirrosis alcohólica, cirrosis pos hepatitis), choque cardiogénico, falla cardiaca evidente, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, bradicardia sinusal severa, síndrome de daño sinusal.

Dentro de los efectos colaterales del medicamento podemos citar: Bradicardia, palpitaciones, trombocitopenia, hipotensión , choque, bloqueo atrioventricular estos dos últimos en pacientes con falla cardiaca. Hipotensión postural, vértigo, fatiga, cefalea, somnolencia, delirio, cansancio, náuseas, dolor abdominal, diarrea, rinitis, faringitis, disnea, broncoespasmo, eritema, prurito, hipercalemia.

Se emplearan medidas de tendencia central como media, desviación estándar.

Las diferencias en las variables entre ambos grupos se realizará a través de la prueba T de student.

Se considerara una diferencia entre ambos grupos como estadísticamente significativa con un valor de $P =$ menor 0.05.

VI. RESULTADOS

En el presente estudio en una población de 30 pacientes, distribuidas en 2 grupos de 15, denominándolos grupo A (carvedilol) manejada con el esquema de monoterapia; grupo B (captopril, hidralacina, nifedipina) con el esquema más frecuente.

Evaluando la respuesta anti-hipertensiva a las 3 horas, 24 horas y al egreso (tabla 1) se observa que los valores de la Presión arterial diastólica (PAD) para el grupo A es de 81.3 mmHg, 78 mmHg, 82 mmHg; en el grupo B de 90.3 mmHg;, 91 mmHg, 87.3 mmHg respectivamente con diferencia estadística significativa a favor del grupo A con $P < 0.005$.

Se emplearan medidas de tendencia central como media, desviación estándar.

Las diferencias en las variables entre ambos grupos se realizará a través de la prueba T de student.

Se considerara una diferencia entre ambos grupos como estadísticamente significativa con un valor de $P =$ menor 0.05.

VI. RESULTADOS

En el presente estudio en una población de 30 pacientes, distribuidas en 2 grupos de 15, denominándolos grupo A (carvedilol) manejada con el esquema de monoterapia; grupo B (captopril, hidralacina, nifedipina) con el esquema más frecuente.

Evaluando la respuesta anti-hipertensiva a las 3 horas, 24 horas y al egreso (tabla 1) se observa que los valores de la Presión arterial diastólica (PAD) para el grupo A es de 81.3 mmHg, 78 mmHg, 82 mmHg; en el grupo B de 90.3 mmHg, 91 mmHg, 87.3 mmHg respectivamente con diferencia estadística significativa a favor del grupo A con $P < 0.005$.

Los resultados de laboratorio inicial (tabla 2) entre ambos grupos no tiene diferencia estadística significativa $P > 0.005$, excepto la variable potasio con $P < 0.005$; observando a las 24 horas y al egreso (tablas 3-4) mejoría de los valores de los resultados pero sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

En relación a la valoración cardiológica, el 40% de las pacientes cursaron con taquicardia sinusal en el grupo B y 0% en el grupo A. (tabla 5).

Presentaron retinopatía grado I el 20 % de las pacientes del grupo B y 0% en el grupo A (tabla 6).

Evaluando los días de estancia hospitalaria (tabla 7), se observa diferencia estadística significativa con $P < 0.005$.

La media de la variable edad fue de 24.2 años para el grupo A y 25.6 años para el grupo B; siendo la mínima de 16 años y la máxima de 34 en ambos grupos (tabla 8) .

La paridad en ambos grupos fue similar de 2 y 2.1 (tabla 9) .

VII. ANALISIS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio observamos que ambos grupos tienen las mismas características.

La respuesta antihipertensiva medida a la tercera hora, 24 horas y al egreso, tiene diferencia estadística significativa a favor del grupo A.

No hay diferencia estadística significativa entre ambos grupos en relación a los resultados de laboratorio a las 24 horas y al egreso, tampoco se observó alteración en los valores de los mismos por efecto de los antihipertensivos . Al contrario se observó mejoría de los valores previos a parámetros próximos a la normalidad en el transcurso de los días.

En relación a los efectos colaterales el 40% de las pacientes del grupo B presentaron taquicardia sinusal, esto probablemente se puede atribuir a la

La paridad en ambos grupos fue similar de 2 y 2.1 (tabla 9) .

VII. ANALISIS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio observamos que ambos grupos tienen las mismas características.

La respuesta antihipertensiva medida a la tercera hora, 24 horas y al egreso, tiene diferencia estadística significativa a favor del grupo A.

No hay diferencia estadística significativa entre ambos grupos en relación a los resultados de laboratorio a las 24 horas y al egreso, tampoco se observó alteración en los valores de los mismos por efecto de los antihipertensivos . Al contrario se observó mejoría de los valores previos a parámetros próximos a la normalidad en el transcurso de los días.

En relación a los efectos colaterales el 40% de las pacientes del grupo B presentaron taquicardia sinusal, esto probablemente se puede atribuir a la

TABLA 1

RESULTADOS DE LA RESPUESTA ANTIHIPERTENSIVA

PRESION ARTERIAL	GRUPO A MEDIA	N = 15 D/E	GRUPO B MEDIA	N = 15 D/E	T	P
PAD INICIAL	110,00	6,58	108,30	8,29	0,70	> 0,05
PAD 3era HORA DE USO	81,30	9,56	90,30	11,32	2,27	0,03
PAD 24 HORAS.	78,00	7,48	91,00	7,00	4,75	0,01
PAD EGRESO	82,00	6,53	87,30	4,78	2,45	0,03

GRAFICA 1

RESULTADO DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

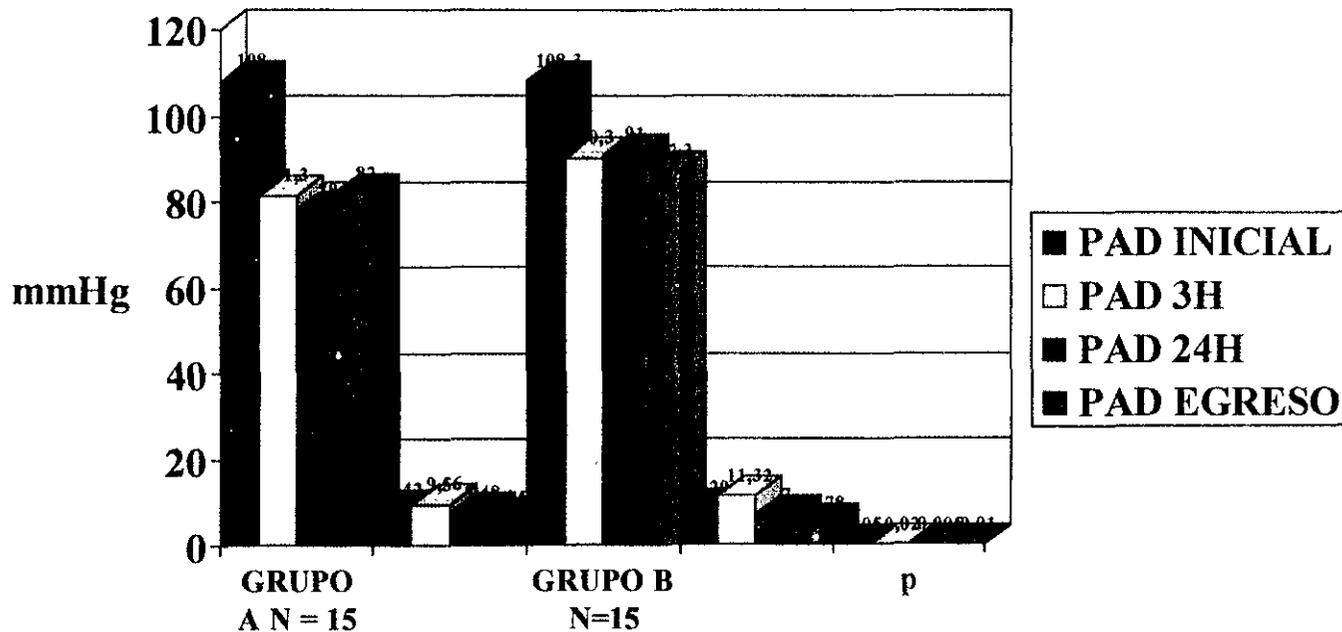


TABLA 2

RESULTADO DE LABORATORIO INICIAL

	GRUPO A MEDIA	N = 15 D/E	GRUPO B MEDIA	N = 15 D/E	T	P
HEMOGLOBINA	11,57	1,73	11,87	1,79	0,45	> 0,05
HEMATOCRITO	35,04	5,18	36,38	5,51	0,66	> 0,05
PLAQUETAS	141,60	59,06	203,50	111,26	1,83	> 0,05
TGO	125,60	151,83	86,40	101,93	0,80	> 0,05
DHL	820,50	677,39	711,20	439,98	0,51	> 0,05
CREATININA	0,96	0,24	0,86	0,25	1,08	> 0,05
POTASIO	4,54	0,68	4,02	0,36	2,60	< 0,05
SODIO	139,60	3,86	138,90	4,37	0,47	> 0,05

GRÁFICA 1

RESULTADO DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

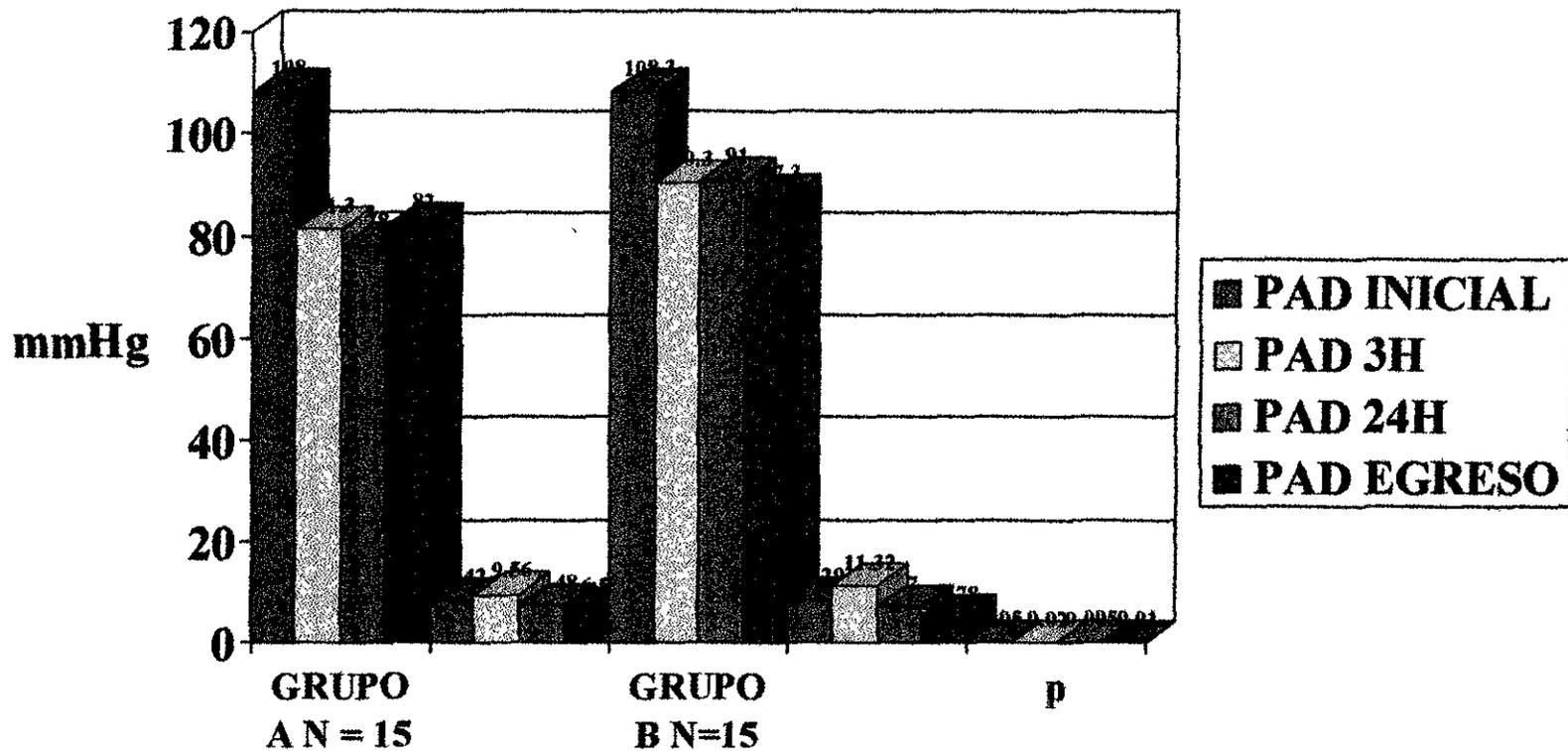


TABLA 3

RESULTADOS DE LABORATORIO A LAS 24 HORAS

	GRUPO A MEDIA	N = 15 D/E	GRUPO B MEDIA	N = 15 D/E	T	P
HEMOGLOBINA	10,40	2,07	9,00	1,80	1,92	0,05
HEMATOCRITO	31,6	6,11	28,78	5,15	1,32	> 0,05
PLAQUETAS	145,00	48,86	195,66	142,20	1,26	> 0,05
TGO	44,55	39,11	33,89	22,83	0,88	> 0,05
DHL	589,88	158,08	580,33	134,68	0,17	> 0,05
POTASIO	4,23	0,27	4,05	0,42	1,39	> 0,05
CREATININA SERICA	0,838	0,15	0,83	0,16	0,09	> 0,05
PROTEINAS EN ORINA 24 H	3,86	4,19	2,11	1,26	1,49	> 0,05
DEPURACION CREATININA	70,75	20,38	63,36	18,66	0,99	> 0,05

TABLA 4**RESULTADO DE LABORATORIO AL EGRESO**

	GRUPO A MEDIA	D/E	GRUPO B MEDIA	D/E	T	P
HEMOGLOBINA	10,3	1,548	9,81	1,989	0,731	>0.05
HEMATOCRITO	31,08	4,299	30,39	5,39	0,375	>0.05
PLAQUETAS	190,2	99,833	242,5	217,121	8,69	<0.05
TGO	33,1	19,201	31,7	28,188	0,153	>0.05
DHL	547,4	110,669	583,7	144,217	0,747	>0.05
CREATININA	0,845	0,155	0,84	0,111	0,045	>0.05
POTASIO	4,11	0,385	4,11	0,576	0	>0.05

TABLA 5

RESULTADO DE VALORACION CARDIOLOGICA

	SIN TAQUICARDIA		CON TAQUICARDIA	
GRUPO A	15	100%	0	0%
GRUPO B	9	60%	6	40%

GRAFICA 5

RESULTADO DE VALORACION CARDIOLOGICA

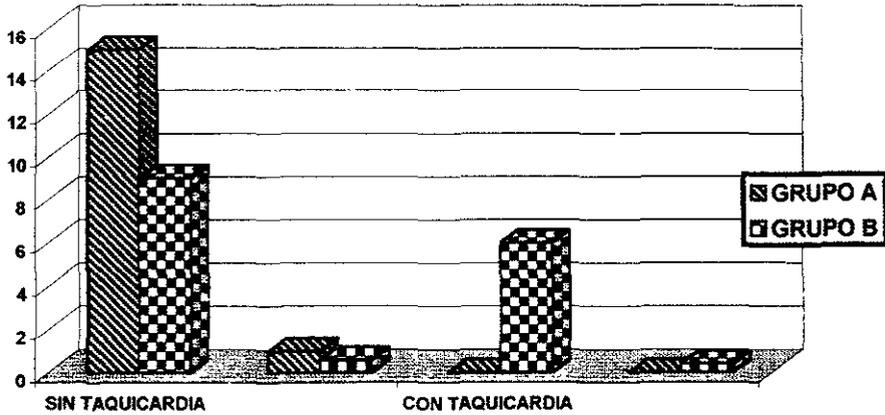


TABLA 6

VALORACION OFTALMOLOGICA

	SIN RETINOPATIA %		CON RETINOPATIA %	
GRUPO A	15	100%	0	0%
GRUPO B	12	80%	3	20%

GRAFICA 6

VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA

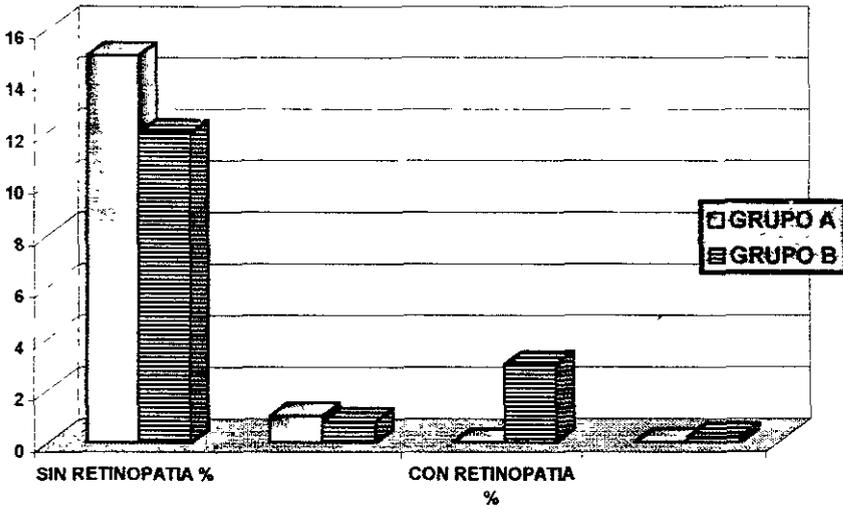


TABLA 7

RESULTADO DE DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

GRUPO A	D/E	GRUPO B	D/E	T	P
MED		MED			
3,866	0,805	4,866	1,543	2,18	0,025

GRAFICA 7

RESULTADOS DE DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

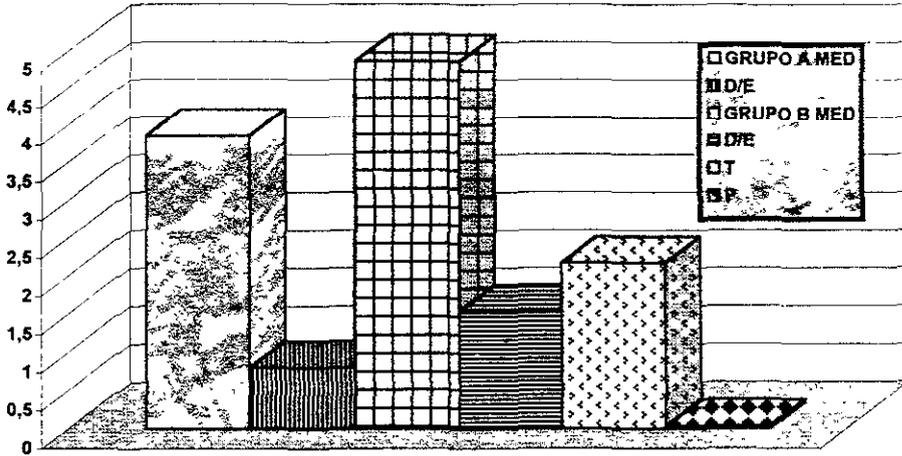
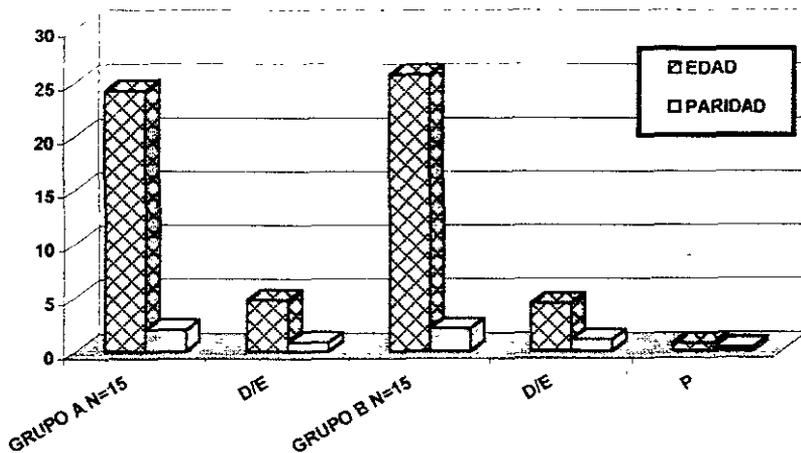


TABLA 8

RESULTADO SEGÚN EDAD Y PARIDAD

	GRUPO A N=15	D/E	GRUPO B N=15	D/E	P
EDAD	24,2	4,753	25,66	4,391	0,671
PARIDAD	2	0,816	2,1	1,044	0,283

GRAFICA 8
RESULTADO SEGÚN EDAD Y PARIDAD



hidralacina. En cambio en el grupo A no manifestaron alguno de los efectos colaterales y la valoración cardiológica fue normal.

también debemos mencionar que en el grupo B el 20% de las pacientes tuvieron retinopatía grado I, en el grupo A ninguna.

En relación a los días de estancia hospitalaria se observa diferencia estadística significativa a favor del grupo A con $P = 0.025$.

VIII. CONCLUSION

En este estudio de investigación se observa mejor respuesta antihipertensiva en el grupo que se evalúa, en relación al esquema utilizado más frecuentemente; así como ausencia de efectos colaterales manifestados por las pacientes y reducción de los días de estancia intrahospitalaria. Debido a que es un grupo pequeño, se sugiere realizar estudios utilizando mayor población y debe ser aleatorio para poder recomendar su empleo en este tipo de pacientes sin riesgo alguno, además como se mencionó anteriormente por su alto costo,

el carvedilol no puede ser considerado de primera línea. (42) Aunque éste último punto debe ser sometido a consideración y análisis, si bien el costo de carvedilol es casi similar a la suma de los tres antihipertensivos utilizados más frecuentemente, la comodidad de la ingestión de un solo medicamento reducido a dos veces al día, en relación al otro esquema de manejo, donde la paciente debe ingerir tres tipos de antihipertensivos con espacios de tiempo más reducidos como cada 6 horas u 8 horas, además de experimentar algunos de los efectos colaterales de los mismos.

IX BIBLIOGRAFIA

Villanueva LA. Bases fisiopatológicas de la preeclampsia: Una hipótesis.

Ginecología y obstetricia de México. Junio 1997; 76: 246-252

Duley Lelia. Maternal mortality associated with hypertensive disorder of pregnancy in Africa, Asia, Latin América and the Caribbean. Br. J of Obstet and Gynecol. Julio 1992;99:547-553.

Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI)

Estadísticas de mortalidad relacionada con la salud reproductiva en México 1997. Salud Publica de México 41(2): marzo-abril de 1999.

Juan Ramón de la Fuente (Secretario de Salud) Norma oficial Mexicana para el manejo de la pre-eclampsia-eclampsia. 1999.

Consensus Report . National High Blood Pressure Education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J. Obstet Gynecol. 1990;163:1689-1712..

Dekker, GA, MD. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Currents concepts. Am. J Obstet and Gynecol 1998;179: 1359-1375.

Zhou Yan. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. J Clin Invest 1997;99:2152-2164.

Dekker CA. Patogenia de la preeclampsia: Una hipótesis. Clin. Obstet Gynecol 1992; 35: 317.337.

Cunningham, Mac Donald. Transtornos hipertensivos del embarazo. Capítulo 31. Williams Obstetricia 20 edición. Octubre 1998: 6647-692.

0. Biología molecular del desarrollo placentario.
1. Bennet P. Moore G. Biología molecular para perinatólogos. Capítulo 5. Editorial Masson. España. 1995.
2. Graves JA. Genomic imprinting, development and disease. Is preeclampsia caused by a maternal imprinted gene? *Reprod. Fert Dev* 1998; 10(1): 23-29.
3. Taylor RN. Review: Immunobiology of preeclampsia, *Am J of Reproductive Immunol* 1997; 37: 79-86.
4. Conrad KP. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J of Reproductive Immunology*. 1997;37: 240-249.
5. Arias Fernando. Preeclampsia Eclampsia. Guía Práctica para el embarazo de alto riesgo. 1995: 186-213.

6. Davey Dennis A. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet and Gynecol* 1998; 158:892-898.
7. Barton J.R. Sibai MD. *Clin Perinatol.* 1991 (4); 867-885.
8. James W Van Hook. Management of complicated preeclampsia. *Seminars in Perinatology.* Vol 23, No 1;1999: pp 79-90.
9. Ihab M. Usta, MD y Baha M Sibai MD. *Clin perinatol.* 1996: 295-312.
10. J.T.Repke,J.N.Robinson.The prevention and management of preeclampsia and eclampsia .Review article.*Int.Journal of Gynecology & Obstetrics* 62;1998:1-9
11. Goodman Gilman. *Las Bases farmacológicas de la terapéutica.* Novena Edición. 2000.

2. AMA Department of Drugs: AMA Drugs Evaluations, 5th ed. American Medical Association, Chicago, IL, 1983.
3. BARTOLI e, Massarelli G, Solinas A et al: Acute hepatitis with bridging necrosis due to hydralazine intake. Report of a case. Arch Intern Med 1979; 139: 698-699.
4. Black JR & Mehta J: Precipitation of heart failure following sudden withdrawal of hydralazine. CHEST 1979; 75:724-725.
5. Breen K, Whittingham S & Mashford L: Hydralazine-induced hepatitis associated with primary Sjogrens syndrome. Aust N Z J Med 1988; 18: 157-160.
6. Friedman E, Mandel M, Katznelson D et al: Pheochromocytoma and hydralazine-induced myocardial ischemia in a 14 year -old boy. Eur J Pediatr 1986; 145:318-320.

27. Hari CK, Raza SA & Clayton MI: Hydralazine-induced lupus and vocal fold paralysis. *J Laryngol Otol* 1998; 112(9):875-877.
28. Stumpf JL: Fatal hepatotoxicidad induced by hydralazine or labetalol *Pharmacotherapy* 1991; 11: 415-418.
29. Cruz DN, Perazella et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic hemodialysis patients: any evidence of erythropoietin resistance *Am J Kid Dis* 1996; 28:535-540.
30. Manche A, et al :Tolerance to ACE inhibitors after cardiac surgery.*Eur J Cardio-thorac Surg* 1999; 15:55-60.
31. Moussa Z,Schiano T,et al : Neutropenia induced by low-dose captopril.*N Y State J Med.* 1992; 92:219-220.

2. Navookarasu NT, et al :Packer M & Cohn JN: Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Amer J Cardiol 1999;83 (2^a):1^a-38^a.
3. Packer M& Cohn ,et al :Consensus recommendations for the management of cornice heart failure-Introduction.Amer. J Cardiol 1999; 83 (2^a) :1^a - 38^a.
4. Product Information: Capoten ®, captopril. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton ,NJ, 1997.
5. Endersby CA, Brown EG& Perelman MS:Safety profile of lacidipine : a review of clinical data. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17(suppl 4) : S45-S47.
6. Fang CC& Tasai LM: Hematological complications of diltiazem overdose. Am Heart J 1993;126:1017-1018.

7. Laporte JR, Ibañez L, Ballarin E et al: Fatal aplastic anaemia associated with nifedipine. Lancet 1998; 352:619-620.
8. Peters FPJ, de Swain C, Kho L et al: Prolonged QT interval and ventricular fibrillation after treatment with sublingual nifedipine for malignant hypertension Arch Intern Med 1997; 157: 2665-2666.
9. Product Information: Cardizem ® CD, diltiazem. Marion Merrill-Dow, Kansas City, MO, 1997.
10. Product Information : Norvasc ®, amlodipine. Pfizer Laboratories, New York, NY, 1997.
11. Stason WB, Schmid CH, et al: Safety of nifedipine in angina pectoris: A meta-analysis. Hypertension 1999 ;33: 24-31.
12. Frishman WH. Carvedilol N Engl J Med. 1998 Dec 10 ; 339 (24) : p1759-p1765

3. Von Mollendorf E, et al : Clinical pharmacologic investigations with carvedilol, a new beta-blocker with direct vasodilator activity. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 677-682.
4. Sponer G, et al : The pharmacological profile of BM 14190, a compound with beta – blocking and vasodilating properties. Arch pharmacol 1982; 321 (suppl) : R21.
5. Nichols AJ, et al : Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol. Fundam Clin Pharmacol 1991; 5. 25-38.
6. Cubeddu LX, et al : Mechanism of the vasodilatory effect of carvedilol in normal volunteers: a comparison with labetalol. J Cardiovasc Pharmacol 1987^a; 10 (suppl 11) :S81- S84.
7. Product Information : Coreg ®, carvedilol. Smithkline Beecham pharmaceuticals, Philadelphia, PA, 1998.

8. Neugebauer G, Akpan W, et al :Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (suppl 11) :S85-S88.
9. Ruffolo RR, et al : Recent observations with beta – adrenoceptor blockade: beneficial effects in hypertension and heart failure. Am J Hypertens 1998; 11: 9S-14S.
10. Rittinghausen R : Response rate with respect to the blood pressure-lowering effect of the vasodilating and beta-blocking agent carvedilol. Drugs 1988;36 (suppl 6) : 92-101.
11. Louis WJ, et al :Apharmacokinetics study of carvedilol (BM 14.190) in elderly subjects: preliminary report. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (suppl 11) :S89-S93.

Roberts DH, et al : Placebo-controlled comparison of nifedipine, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication . Lancet 1987; 1: 650-653.

Elmfeldt D, et al : Incidence and importance of metabolic side effects during antihypertensive therapy. Acta Med Scand 1983, 672 (SUPPL): 79-83.

Langdon CG, et al : A multicenter comparison of carvedilol with hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18(suppl 4): S51-S56.

5. Smith PJ & Talbert RL: Sexual dysfunction with antihypertensive and antipsychotic agents. Clin Pharm 1986; 5: 373-384.

56. Sundberg S, et al : Vasodilatory effects of carvedilol and pindolol. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (suppl 11): S76-S80.

X. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

No de expediente.....edad.....

TAD inicial.....FC.....FR.....

TAD 3 era H.....24 H.....EGRESO.....

RESULTADO DE LABORATORIO INICIAL

HB.....HTC.....PLAQUETAS.....

TGO.....DHL.....GLICEMIA.....

POTASIO.....CREATININA.....

A LAS 24 HORAS

HB.....HTC.....PLAQUETAS.....

TGO.....DHL.....K+.....

CREATININA.....DEPURACIO DE CREATININA.....

PROTEINAS TOTALES EN ORINA DE 24 HORAS.....

EGRESO

HB.....HTC.....PLAQUETAS.....

TGO.....DHL.....K+.....

CREATININA.....

EFFECTOS COLATERALES

CEFALEA SI NO VOMITO SI NO HIPOTENSION SI NO

BRADICARDIA SI NO TAQUICARDIA SI NO

MAREO SI NO SINCOPE SI NO SUSPENSIÓN SI NO

VALORACION OFTALMOLOGICA

SIN RETINOPATÍA.....

CON RETINOPATÍA.....

VALORACION CARDIOLOGICA

SIN TAQUICARDIA.....

CON TAQUICARDIA.....