



11217
137

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOBSTERIA No. 1



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

LOS EFECTOS DE LA NITROGLICERINA COMO
DONADOR DE OXIDO NITRICO SOBRE LA
CIRCULACIÓN UTERO PLACENTARIA EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA LEVE

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
DRA. LOURDES DINORA LARA MENDOZA



IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



CENTRO MEDICO LA PAZ
Hosp. de Gineco-Obstetría
Inst. de Investigación

ASESOR: DR. CARLOS ISAAC PEDROZA JIMÉNEZ

DRA. Ma. ANTONIA SÁLVADOR
GINECOBSTERIA
HOSP. LA PAZ

FEBRERO 2002



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. S. ROBERTO LEMUS ROCHA
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

DRA. LOURDES DINORA LARA MENDOZA
RESIDENTE

No. DE PROTOCOLO : 002/O1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A dios, por guiarme con su luz hacia la culminación de un sueño.

A mi madre y hermano Jonathan por el apoyo incondicional en los momentos difíciles.

A Gabriel por el amor, fuente de inspiración para seguir adelante.

A mis maestros por fomentar en mí el deseo constante de saber.

A los doctores: Carlos Isaac Pedroza Jiménez, Abel Barra Urrutia y Mario Manuel Matute González por el apoyo y esfuerzo en la realización de mi tesis de postgrado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

PAG.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

1

JUSTIFICACIÓN

4

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

5

OBJETIVOS

6

HIPÓTESIS

7

METODOLOGÍA

8

RESULTADOS

12

TABLAS Y GRAFICAS

16

DISCUSION Y CONCLUSIONES

27

BIBLIOGRAFÍA

29

ANEXO

32

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

LOS EFECTOS DE LA NITROGLICERINA COMO DONADOR DE OXIDO NITRICO SOBRE LA CIRCULACIÓN UTERO-PLACENTARIA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA LEVE.

OBJETIVO

Determinar si la aplicación de nitroglicerina parche transdermico en pacientes con preeclampsia leve mejora la circulación útero-placentaria, e impide la progresión de la preeclampsia hacia la severidad.

ANTECEDENTES

El oxido nítrico es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria sintetizado en diversos tejidos útero-placentarios y células endoteliales (4). Esta molécula es considerada el factor relajante del endotelio.

La asociación entre la síntesis de oxido nítrico y la regulación de la presión sanguínea ha conducido a postular que la preeclampsia se debe a la producción deficiente de oxido nítrico.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, a partir del 1ero de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2001 en la clínica de preeclampsia del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 del Centro Medico, La Raza. Se incluyo en el estudio a 30 pacientes, independientemente de la edad y la paridad, las cuales cumplan con los criterios de preeclampsia leve, de acuerdo a la norma Técnico Médica, IMSS. Se excluyó del estudio a las pacientes con preeclampsia severa, síndrome de HELLP, Hipertensión arterial sistemática crónica o alguna otra patología sistémica asociada al embarazo. Una vez obtenido el consentimiento informado, las pacientes fueron divididas en forma aleatoria, con sobre cerrado en uno de dos grupos, cada grupo constituido de 15 pacientes. Las pacientes del grupo A(control) recibieron manejo con nitroglicerina parche transdermico de 10mg c/24 hrs., además de lo establecido por la Norma Técnica Médica, IMSS. Los pacientes del grupo B (testigo) recibieron manejo de acuerdo a la Norma Técnica Médica, IMSS únicamente.

A ambos grupos se les realizó ultrasonido Doppler color basal, a las 24 y 48 hrs. , y a las 2 semanas, registrando los índices de pulsatilidad y resistencia de la arteria umbilical y cerebral media fetal. Posteriormente se realizó seguimiento de los casos registrando la presencia o no de complicaciones feto-placentarias, la progresión de la enfermedad a la severidad y la presencia de efectos colaterales a la nitroglicerina.

Al momento de la resolución del embarazo, se registro las semanas de gestación, la vía de interrupción y la indicación de la misma, el peso del recién nacido, Apgar, y las características de la placenta y el líquido amniótico.

RESULTADOS

En el grupo A(control) se observó una disminución significativa de los índices de resistencia de la arteria umbilical y cerebral media fetal de 0.70 ± 0.03 a 0.55 ± 0.05 y de 0.67 ± 0.36 a 0.61 ± 0.09 , respectivamente.

En el grupo B (testigo) se determinó la elevación del índice de resistencia de la arteria umbilical y cerebral media fetal de 0.68 ± 0.05 a 0.72 ± 0.20 y de 0.7 ± 0.34 a 0.76 ± 0.08 , respectivamente.

Con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P \leq 0.05$).

El grupo A presentó elevación de los índices de pulsatilidad de la arteria umbilical y cerebral media fetal de 1.10 ± 0.05 a 1.28 ± 0.04 y de 1.37 ± 0.04 a 1.48 ± 0.16 , respectivamente.

Con una diferencia estadísticamente significativa, entre ambos grupos ($P \leq 0.05$).

La incidencia de complicaciones feto-placentarias fue menor en el grupo A que en el grupo B, con una diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.05$).

No hubo diferencia estadísticamente significativa, para ambos grupos respecto a la edad, paridad, semanas de gestación, progresión de la preeclampsia hacia la severidad y peso del recién nacido. El 100% de los pacientes del grupo A presento, cefalea, como efecto colateral del uso de nitroglicerina.

CONCLUSIONES

La aplicación de nitroglicerina en pacientes con preeclampsia leve reduce los índices de resistencia de las arterias umbilical y cerebral media, y mejora el flujo sanguíneo útero placentario al elevar el índice de pulsatilidad en dichas arterias.

El efecto de la nitroglicerina en la circulación útero-placentaria reduce la incidencia de complicaciones feto-placentarias. No obstante, la aplicación de nitroglicerina no reduce la progresión de la preeclampsia leve hacia la severidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La enfermedad hipertensiva asociada al embarazo es actualmente la patología que causa el mayor impacto sobre la morbilidad materno-fetal, y que ocupa el primer lugar como causa de mortalidad materna en el país.

La etiología de la preeclampsia-eclampsia se desconoce, pero pueden observarse tres alteraciones fisiopatológicas específicas que ejercen importantes efectos sobre el pronóstico global. El flujo sanguíneo utero- placentario se encuentra disminuido, como lo indica el crecimiento placentario inadecuado y los infartos placentarios. La invasión trofoblástica de los vasos sanguíneos, es un fenómeno anormal y se interrumpe a nivel decidual, lo cual determina que las arterias placentarias posean una cantidad aumentada de células musculares. La isquemia uteroplacentaria resultante del mayor tono muscular puede provocar hipertensión y vasoespasmo generalizado (1,2).

Se estima que el déficit de flujo sanguíneo uteroplacentario inicia un estímulo para sustancias vasoconstrictoras y la inhibición de factores vasodilatadores (4).

El mecanismo de la hipertensión en la preeclampsia involucra la hipersensibilidad a agentes presores, particularmente la angiotensina II y la disminución de la síntesis de prostaglandinas y otros ecosanoides, así como la disminución de la síntesis del factor relajante del endotelio, actualmente llamado óxido nítrico (11).

La asociación entre la síntesis de óxido nítrico y la regulación de la presión sanguínea ha conducido a postular que la preeclampsia se debe a la producción deficiente de óxido nítrico (15).

Diversos estudios han sugerido la existencia de un sistema oxido nítrico dependiente que modula la síntesis de prostaglandinas en el utero, lo cual crea otro mecanismo por el cual el oxido nítrico impediría el desarrollo de la preeclampsia (11).

El oxido nítrico es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria sintetizado en diversos tejidos uteroplacentarios y células endoteliales de los vasos umbilicales (4).

Bioquímicamente el oxido nítrico se genera de la conversión del aminoácido esencial L-arginina a L-citrulina por una reacción catalizada por la enzima oxido nítrico sintetasa(14).

Existen dos grandes clases de oxido nítrico: el oxido nítrico constitucional (calcio dependiente) y el oxido nítrico inducible (Calcio independiente). El oxido nítrico calcio dependiente esta presente en células endoteliales y plaquetas y mantiene el tono vascular normal del embarazo por un mecanismo mediado por la enzima guanililciclase generando un aumento del GMPc(14). El oxido nítrico calcio independiente actúa como mecanismo de defensa al unirse con otros radicales libres como el anión superóxido (5).

A medida que el embarazo evoluciona, las concentraciones de oxido nítrico, sus metabolitos, nitratos y nitritos, el GMPc y la enzima oxido nítrico sintetasa aumenta en forma paralela hasta alcanzar un pico máximo antes del parto (5). No obstante en las pacientes con preeclampsia el oxido nítrico y sus metabolitos disminuyen, de tal forma que se pierde la regulación de la presión sanguínea dando como resultado la hipertensión.

La administración de donadores de oxido nítrico tales como isosorbide y nitroglicerina se han utilizado como parte del tratamiento de la preeclampsia generando un descenso de la presión

arterial media, sin efectos fetales, ni maternos adversos; no obstante los efectos mas importantes de los donadores del oxido nítrico se han observado a nivel de la circulación uteroplacentaria, en donde se ha observado un incremento del flujo sanguíneo uteroplacentario posterior al efecto máximo del medicamento (4,24).

Así mismo, la administración a largo plazo de isosorbide ha mostrado ser una terapia efectiva al disminuir complicaciones fetales tales como sufrimiento fetal, oligohidramnios y retardo en el crecimiento intrauterino, y consecuentemente permitiendo que el embarazo llegue a termino o se acerque más a éste (17).

JUSTIFICACION

El flujo sanguíneo uteroplacentario se encuentra disminuido hasta en 50% al momento de la aparición de los primeros signos de preeclampsia, lo cual mantiene al feto expuesto a un estado hipoxico crónico y lo predispone a la desnutrición y al retardo en el crecimiento intrauterino, entre otras complicaciones.

A pesar de que a través del tiempo se han sucedido innumerables terapéuticas para prevenir y tratar la preeclampsia, ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz para el tratamiento definitivo de la patología, excepto la interrupción del embarazo, de tal forma que el manejo actual de la preeclampsia leve es básicamente antihipertensivo descuidando otros aspectos severamente alterados de la enfermedad, como el flujo sanguíneo uteroplacentario y los efectos adversos sobre el feto.

Determinar un efecto benéfico de la nitroglicerina sobre el flujo sanguíneo uteroplacentario y los efectos de esto sobre el feto puede constituir una nueva forma de tratamiento con un gran impacto sobre la morbilidad conocida de la enfermedad.

Así mismo, el efecto del oxido nítrico como regulador del tono vascular y antiagregante plaquetario puede tener un efecto benéfico sobre la evolución del embarazo y quizá hasta llegar a autolimitar la enfermedad, todo lo cual puede contribuir a disminuir el impacto de la enfermedad sobre la morbi-mortalidad materno fetal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Será de utilidad la administración de nitroglicerina parche transdermico para mejorar la circulación uteroplacentaria, disminuir las complicaciones fetales y autolimitar la evolución a la severidad de las pacientes con embarazos entre 28 y 34 semanas de gestación complicados con preeclampsia leve?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la aplicación de nitroglicerina parche transdermico sobre la circulación uteroplacentaria en pacientes con embarazos entre 28y 34 semanas complicados con preeclampsia leve.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar si el efecto de la nitroglicerina sobre la circulación uteroplacentaria puede prevenir complicaciones como oligohidramnios, sufrimiento fetal, retardo en el crecimiento intrauterino, y óbito.

Evaluar los efectos de la nitroglicerina sobre la presión arterial en las pacientes en estudio.

Determinar si la aplicación del donador de oxido nítrico, nitroglicerina, puede contribuir a autolimitar la evolución de la preeclampsia leve hacia la severidad.

Determina si el uso de nitroglicerina parche transdermico tiene efectos colaterales y secundarios significativos en las pacientes en estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS GENERAL

La aplicación de nitroglicerina mejora la circulación uteroplacentaria en pacientes con preeclampsia leve.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

La aplicación de nitroglicerina previene complicaciones fetales como RCIU, oligohidramnios y óbito en pacientes con preeclampsia leve, disminuyendo con esto la morbi-mortalidad perinatal.

La nitroglicerina tiene efectos hipotensores mínimos sobre la presión arterial en pacientes con preeclampsia leve.

La aplicación de óxido nítrico como donador de óxido nítrico contribuye a autolimitar la evolución de la preeclampsia.

El uso de nitroglicerina no tiene efectos colaterales y secundarios significativos en las pacientes con preeclampsia leve.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

METODOLOGIA

Se seleccionaron aleatoriamente con sobre cerrado a partir del 1ero de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2001, a 30 pacientes embarazadas entre las 28 y 34 semanas, independientemente de su paridad y edad, en las que se presento preeclampsia leve como única patología agregada y en las que se documentó clínicamente y por pruebas de funcionamiento hepático. Las cuales fueron captadas en la consulta externa de perinatología y admisión hospitalaria y canalizadas a la clínica de preeclampsia en el segundo piso poniente del Hospital de Gineco-obstetricia No.3 del Centro Medico Nacional La Raza.

No se incluyo en el estudio a aquellas pacientes con preeclampsia leve que fueran: cardiopatas, nefropatas, con neuropatías, diabéticas, con hepatopatías ó enfermedades de la colágena, ni aquellas con preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP o alguna otra alteración fetal o placentaria previo al inicio del estudio (oligohidramnios, RCIU, senescencia placentaria).

Se excluyó de la investigación aquellas pacientes que no aceptaron participar en el estudio ó no lo concluyeron y las que recibieron manejo con alguna terapéutica diferente a lo establecido por la Norma Técnica Médica.

Consideramos a la preeclampsia leve de acuerdo con la Norma Técnica Médica emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social que incluye los siguiente parámetros: tensión arterial de 140/90 o más pero menos de 160/110 ó bien una elevación de 30mm de Hg sobre la presión sistólica y 15mm de Hg sobre la presión diastólica cuando se conocen las cifras basales previas; la determinación de presión arterial se realizó con la paciente en reposo, en dos ocasiones con un mínimo de 6 horas de diferencia entre uno y otro

registro. Proteinuria de 300mg/l o más, pero menos de 2g o bien una o dos cruces en exámenes semicuantitativos con tira reactiva, en una muestra tomada al azar; edema leve o ausente y ausencia de síndrome vasculoespasmódico (céfalea, amaurosis, fosfenos, acufenos).

Al ingreso de las pacientes a hospitalización se les realizó historia clínica completa, registro de signos vitales cada 4 horas, labstix por turno y perfil preeclámptico completo, cada tercer día.

Se inicio manejo de acuerdo con la Norma Técnica Médica, IMSS que incluye:

- 1) Reposo diurno además del nocturno 3 ó 4 veces al día durante 20 o 30 minutos en decúbito lateral izquierdo.
- 2) Caseinato de calcio en polvo.
- 3) Dieta normosódica.
- 4) Alfametildopa 250mg c/8hrs y/o hidralazina 20mg v.o c/6 hrs., en caso de ser necesario.

Posteriormente se informó a las pacientes sobre el estudio a realizar y se obtuvo su consentimiento informado por escrito.

Establecimos dos grupos uno control, el cual recibió además del tratamiento establecido, manejo con nitroglicerina parche transdermico, y uno testigo manejado únicamente de acuerdo a la Norma Técnica Médica del IMSS.

A ambos grupos incluidos, se les realizó estudio Doppler Color mediante un equipo Toshiba Sonolager SSA-270A con transductor sectorial de 4 a 7Mhz, utilizando Doppler de onda pulsada y Doppler codificado en color. El estudio se realizo al inicio, a las 24 y 48 horas, y a las 2 semanas.

Se colocó a la paciente a 15 grados en decúbito lateral izquierdo identificando la arteria umbilical en alguna porción libre del cordón umbilical y registrando los índices de pulsatilidad y resistencia de dicha arteria. En un corte transversal de la cabeza fetal visualizando los talamos se registró el índice de pulsatilidad y resistencia de la arteria cerebral media fetal.

A las pacientes del grupo A se les realizo un ultrasonido Doppler Color basal y posteriormente se les aplico un parche de Nitroglicerina en la piel abdominal el cual fue remplazado c/24hrs, durante todo el tiempo del estudio hasta la resolución del embarazo. La valoración de los índices de resistencia y pulsatilidad de la arteria umbilical y cerebral media fetal con USG Doppler Color se efectuó a las 24 y 48 hrs. posteriormente a la aplicación del parche.

Una vez realizado el ultrasonido Doppler a las 48 horas se valoró las condiciones clínicas y de laboratorio de las pacientes y cuando estas fueron adecuadas, se egresaron a su domicilio con cita a consulta externa de perinatología en dos semanas.

Se les otorgo el número de radiolocalizador del investigador principal para su localización en caso de ser necesario.

Las pacientes fueron evaluadas cada dos semanas en consulta externa de perinatología y cada 4 semanas en hospitalización hasta la resolución del embarazo, con USG Doppler Color a las 2 semanas del egreso, registro de presión arterial y perfil preeclámptico completo cada 2 semanas o antes en caso de presentarse alguna complicación materna ó fetal. A las pacientes del grupo B se les realizo ultrasonido Doppler color similar al del grupo A, al inicio, a las 24y 48 hrs. de hospitalización, y posteriormente evaluación para su egreso y control en consulta externa y hospitalización de la misma forma del grupo A.

Al resolverse el embarazo en ambos grupos, se registró la edad gestacional, indicación de la interrupción y vía, presencia o no complicaciones maternas o fetales, peso del producto, Apgar, características de la placenta y líquido amniótico.

El análisis estadístico se efectuó con la T de student's pareada.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio, a 30 pacientes en un periodo de tiempo comprendido del 1ero de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2001, las cuales ingresaron a la clínica de perinatología del Hospital de Gineco-obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico de preeclampsia leve, las cuales fueron manejadas de acuerdo a la Norma Técnica Médica del IMSS; se dividieron en dos grupos el A (grupo control) el cual se manejo con nitroglicerina parche transdermico de 10mgs y el grupo B (testigo) manejando solo de acuerdo a lo establecido por la Norma Técnica Médica.

Ambos grupos comprendieron un total de 15 pacientes correspondiendo al 50% de la muestra total.

La edad promedio en el grupo A fue de 21.6 ± 1.0 y el grupo B de 20.5 ± 1.0 , no hubo diferencia estadística significativa.

La edad gestacional promedio del grupo A fue de 30.7 ± 0.6 y en el grupo B fue de 29.9 ± 0.8 , no hubo diferencia estadísticamente significativa. El 80% de las pacientes en los dos grupos fueron primigestas, por lo tanto no hubo diferencia estadística significativa.

La tensión arterial media en el grupo A en promedio a su ingreso fue de 110 ± 12 y a las 48 horas de 92 ± 9 ; en el grupo B a su ingreso fue 107 ± 8 y a las 48 horas de 93 ± 8 , no hubo diferencia estadísticamente significativa. El índice de resistencia basal de la arteria umbilical en el grupo A fue de $.70 \pm 0.03$ y en el grupo B fue de $.68 \pm 0.05$, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

(Ver tabla I).

A las 24 horas, el índice de resistencia de la arteria umbilical en el grupo A fue de $.62 \pm 0.09$ y en el grupo B fue de $.76 \pm 0.01$, con una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$). (Ver gráfica I)

El índice de resistencia de la arteria umbilical en el grupo A a las 48 horas y 2 semanas fue de 0.52 ± 0.11 y 0.55 ± 0.05 respectivamente; y para el grupo B a las 48 horas y 2 semanas fue de $.72 \pm 0.06$ y $.72 \pm 0.20$, respectivamente, con una diferencia estadísticamente entre ambos grupos significativa ($p \leq 0.05$). (Ver gráfica I)

No obstante, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los índices de resistencia de la arteria umbilical entre las 48 horas y las 2 semanas en ninguno de los dos grupos.

El índice de pulsatilidad basal de la arteria umbilical en el grupo A al inicio del estudio fue de 1.10 ± 0.05 y en el grupo B fue de 1.1 ± 0.07 , no hubo diferencia estadísticamente significativa. (Ver tabla II).

El índice de pulsatilidad de la arteria umbilical a las 24 y 48 horas, y a las 2 semanas en el grupo A fue de 1.23 ± 0.10 , 1.28 ± 0.12 y 1.28 ± 0.04 , respectivamente; y para el grupo B fue de 1.45 ± 0.07 , 1.0 ± 0.03 y 1.1 ± 0.25 , respectivamente. Con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \leq 0.05$). (Ver grafica II).

El índice de resistencia de la ACM basal en el grupo A fue de 0.67 ± 0.36 y en el grupo B de 0.70 ± 0.34 , no hubo diferencia estadísticamente significativa. (Ver tabla III).

El índice de resistencia de la ACM a las 24 y 48 horas y a las 2 semanas en el grupo A fue de 0.66 ± 0.03 , 0.62 ± 0.03 y 0.61 ± 0.09 ; y en el grupo B 0.75 ± 0.35 , 0.76 ± 0.12 y 0.76 ± 0.08 ,

respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p \leq 0.05$).
(Ver grafica III)

No obstante no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el índice de resistencia en el grupo A a las 48 horas y 2 semanas ($p \geq 0.05$). (Ver gráfica III)

El índice de pulsatilidad de la ACM basa en el grupo A fue de 1.37 ± 0.04 y en el grupo B fue de 1.55 ± 0.72 , no hubo diferencias estadísticamente significativas. (Ver tabla IV).

El índice de pulsatilidad de la ACM a las 24 y 48 horas y a las 2 semanas en el grupo A fue de 1.42 ± 0.48 , 1.48 ± 0.50 y 1.48 ± 0.16 ; y en el grupo B fue de 1.45 ± 0.22 , 1.29 ± 0.06 y 1.29 ± 0.09 respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \leq 0.05$).
(Ver gráfica IV)

No hubo diferencia estadísticamente significativamente entre el índice de pulsatilidad de la ACM a las 48 horas y a las 2 semanas ($p \leq 0.05$). (Ver gráfica IV)

Se observo una progresión de la enfermedad hacia la severidad de 33%(5 pacientes) en el grupo testigo y de 26% (4 pacientes) en el grupo de control; no hubo diferencia estadísticamente significativa.
(Ver grafica V y VI)

Se presentaron 21 casos de complicación fetoplacentarias en el grupo B de las cuales un caso correspondió a baja reserva fetal (6%), un caso a RCIU (6%), 10 casos a oligohidramnios (66%) y 9 casos a senescencia placentaria (20%). (Ver gráfica VII)

En el grupo A se presentaron 7 casos de complicaciones fetoplacentarias, los cuales correspondieron 3 (20%) a oligohidramnias y 4 (26.6%) a senescencia placentaria, con una diferencia estadística significativa de complicaciones fetoplacentarias entre ambos grupos ($p \leq 0.05$). (Ver gráfica VII)

El peso promedio de los productos al nacimiento en el grupo A fue de 2511 ± 159 y en el grupo B fue de 2425 ± 170 , no hubo diferencia estadísticamente significativa.

El Apgar a los 5 minutos en el grupo A correspondió a 8 en el 73% de los casos (11 casos), 6 en el 20% de los casos (3 casos) y 4 en el 6.6% de los casos (1 caso). En el grupo B el Apgar a los 5 minutos correspondió a 8 en 20% (3 casos), 6 en el 66% (10 casos). Con una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$). (Ver grafica VIII y IX)

La edad de gestación al momento de la interrupción en el grupo A fue de 36 ± 0.05 y en el grupo B de 35 ± 0.09 , no hubo diferencia estadística significativa.

El 100% de las pacientes del grupo A presento cefalea como efecto colateral del uso de nitroglicerina parche transdermico; no obstante en todos los casos dicho efecto fue tolerable.

TABLAS Y GRAFICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA I		
INDICE DE RESISTENCIA	ARTERIA UMBILICAL	
	0	24
HORAS		
CONTROL	0.68±0.09	0.62±0.09
TESTIGO	0.68±0.05	0.70±0.17

INDICE DE RESISTENCIA ARTERIAL UMBILICAL

TABLA II		
INDICE DE PULSATILIDAD	ARTERIA UMBILICAL	
	0	24
HORAS		
CONTROL	1.17±0.05	1.23±0.10
TESTIGO	1.1±0.07	1.1±0.07

INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIAL UMBILICAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

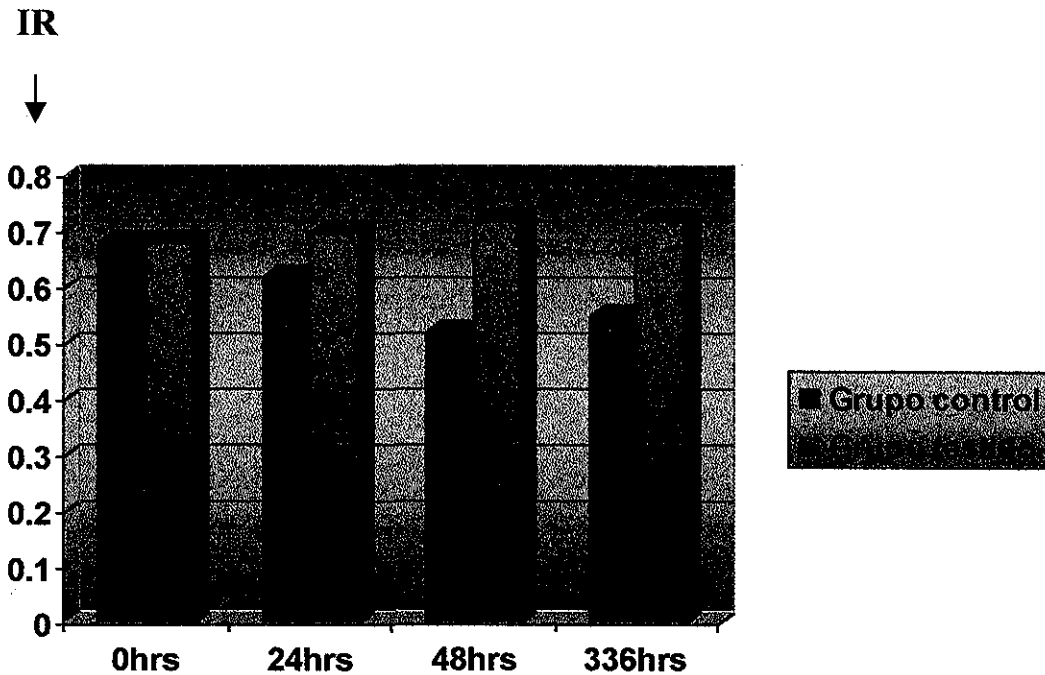
T A B L A III		
INDICE DE RESISTENCIA	ARTERIA CEREBRAL MEDIA FETAL	
HORAS	0	24
CONTROL	0.70±0.34	0.66±0.34
TESTIGO	0.67±0.36	0.75±0.35

INDICE DE RESISTENCIA ACMF

T A B L A IV		
INDICE DE PULSATILIDAD	ARTERIA CEREBRAL MEDIA FETAL	
HORAS	0	24
CONTROL	1.37±0.44	1.42±0.48
TESTIGO	1.55±0.72	1.45±0.22

INDICE DE PULASTILIDAD ACMF

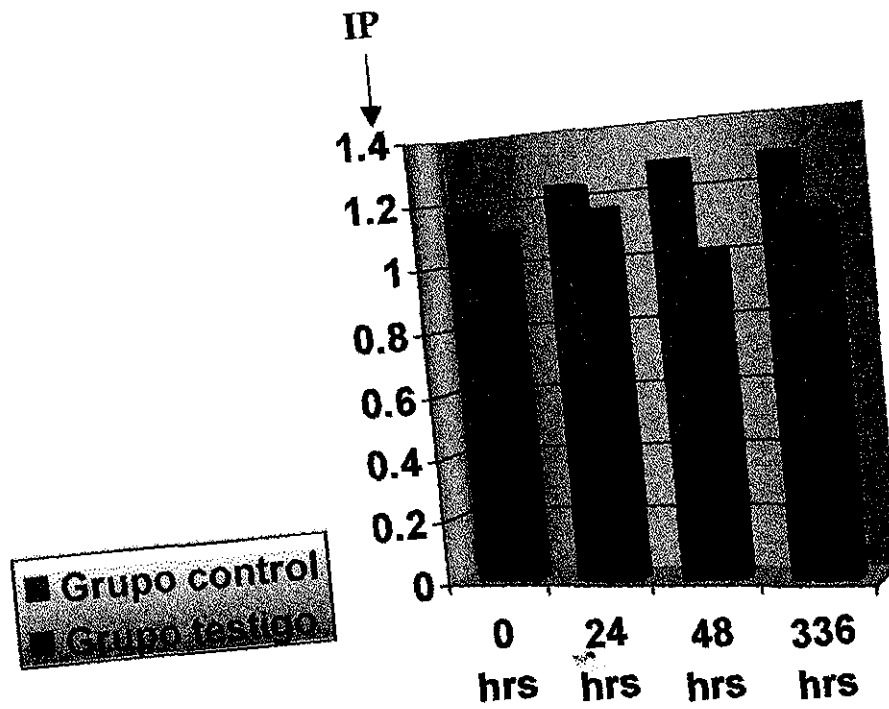
GRAFICA I



INDICE DE RESISTENCIA ARTERIA UMBILICAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA II

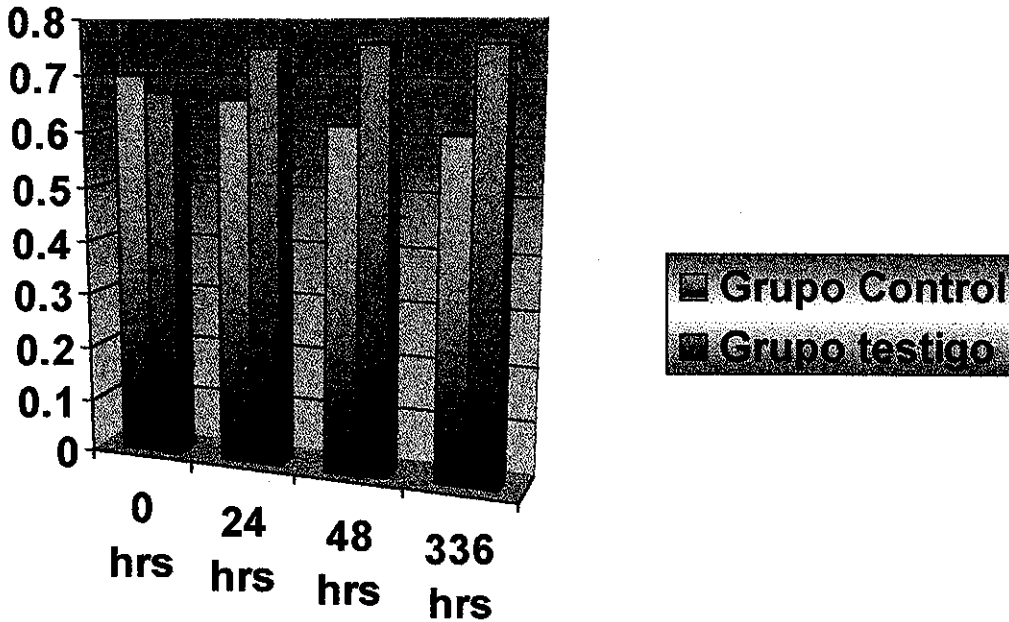


INDICE PULSATILIDAD ARTERIAL UMBILICAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA III

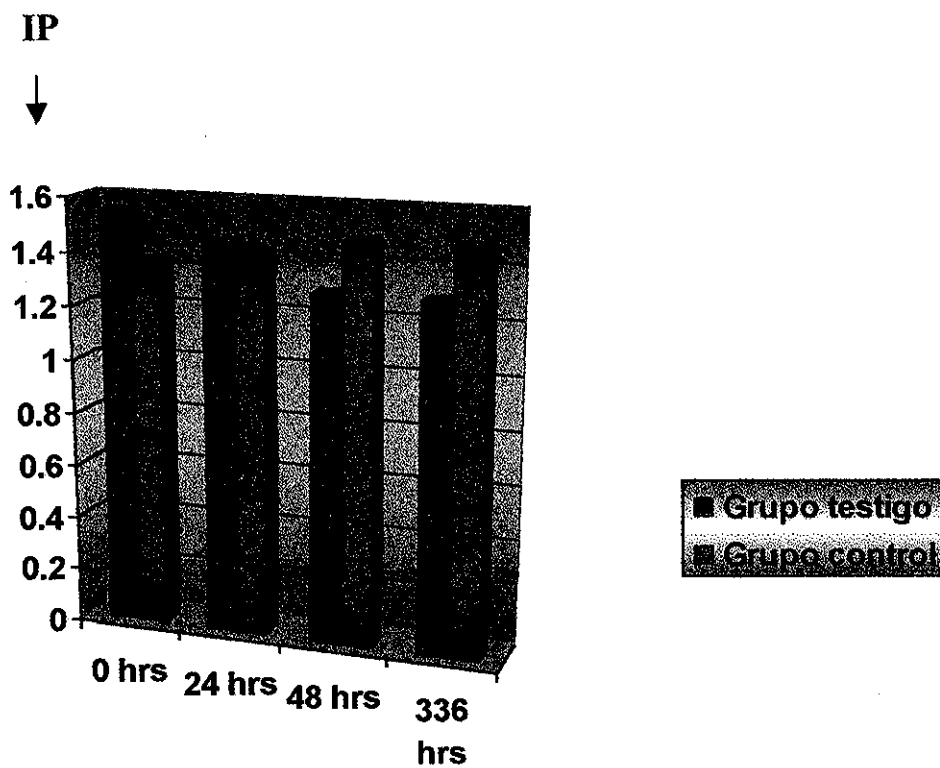
IR



INDICE DE RESITENCIA ACM FETAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

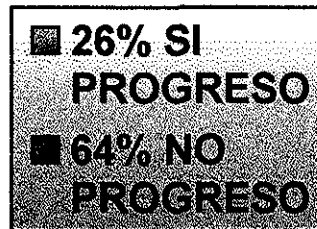
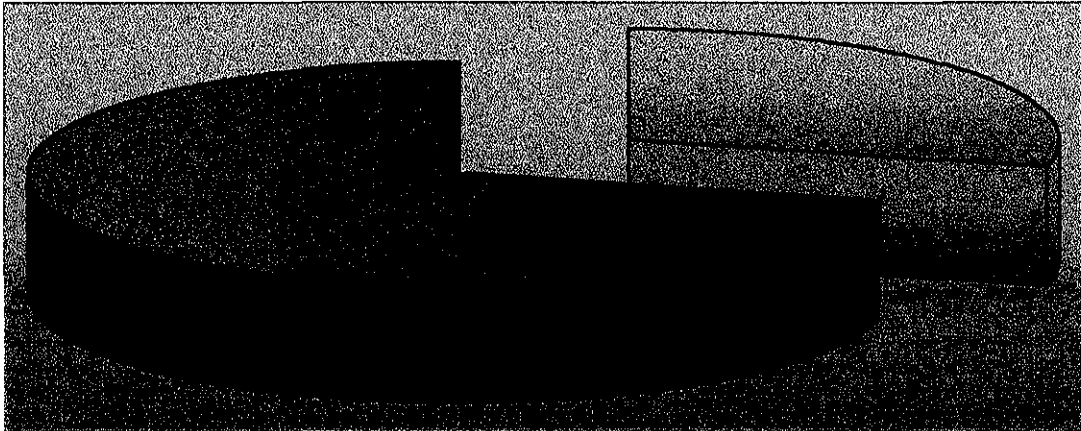
GRAFICA IV



INDICE DE PULSATILIDAD ACM FETAL

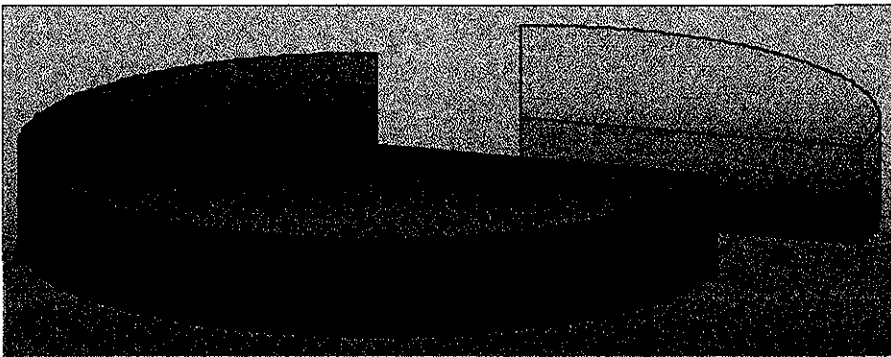
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA V



PREECLAMPSIA SEVERA GRUPO A

GRAFICA VI

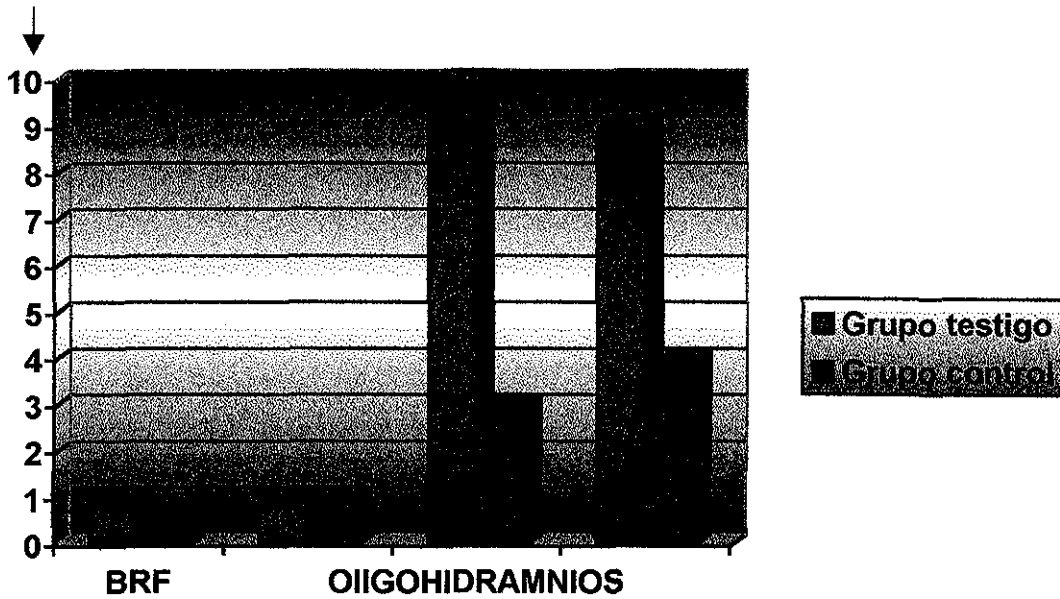


PROGRESION PREECLAMPSIA SEVERA GRUPO B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA VII

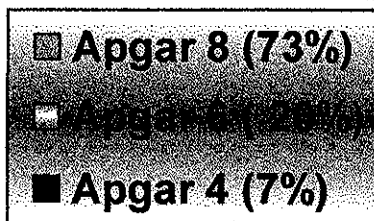
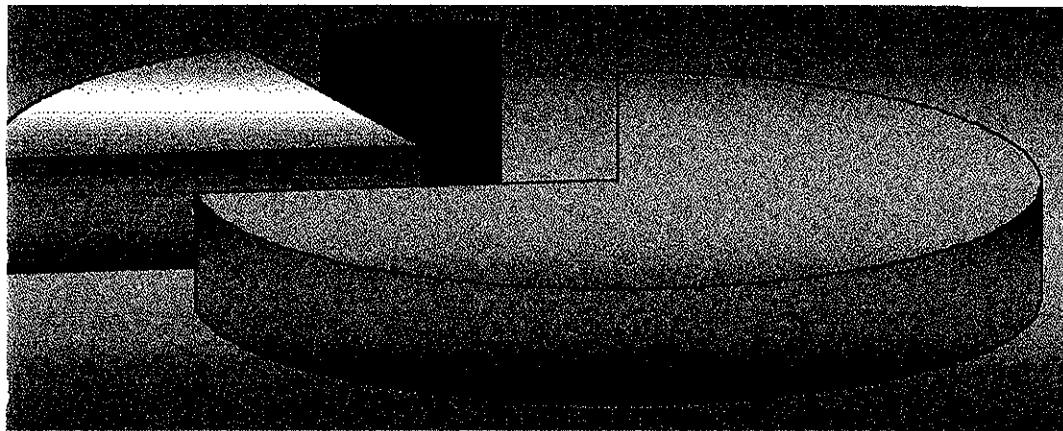
CIDENCIA



COMPLICACIONES FETO-PLACENTARIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

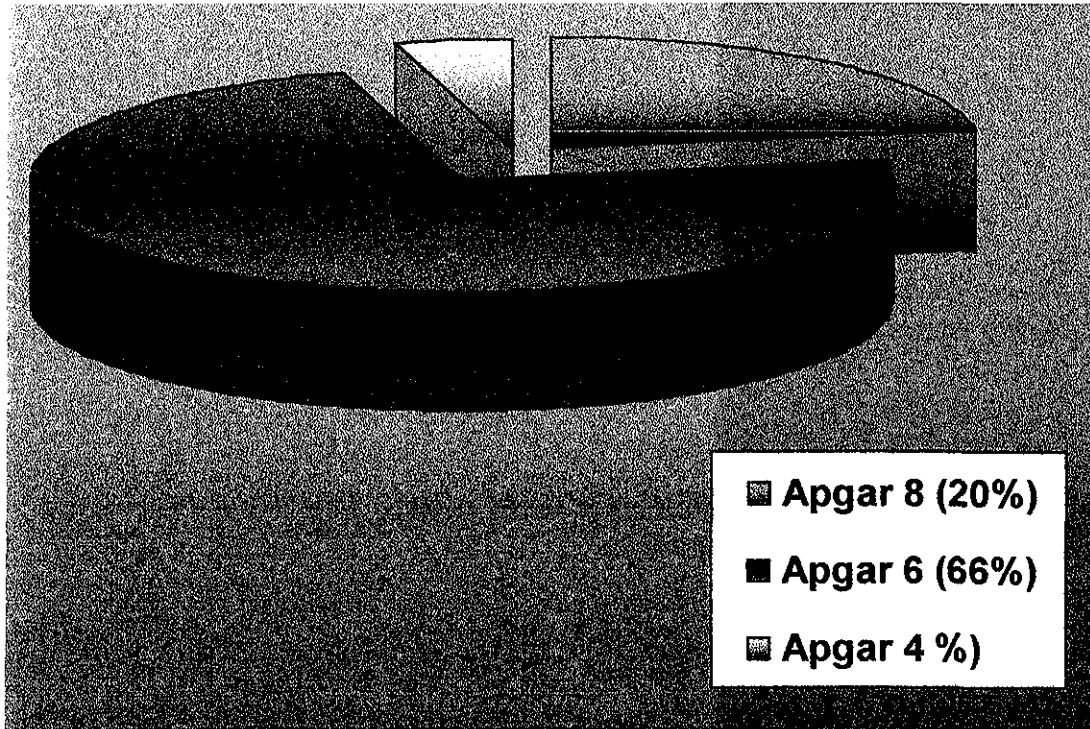
GRAFICA VIII



APGAR EN PACIENTES DEL GRUPO CONTROL (A)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA IX



APGAR EN PACIENTES DEL GRUPO TESTIGO (B)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad hipertensiva del embarazo representa , sin lugar a duda, un problema de salud pública. De acuerdo con datos presentados por la Organización mundial de la salud estos trastornos se encuentran asociados a una elevada morbi-mortalidad materna y perinatal, ocupando el primer lugar como causa de muerte.

En los últimos años las investigaciones se han dirigido a profundizar en la fisiopatología de la enfermedad, mientras que el tratamiento se ha centrado en el manejo antihipertensivo y prevención de complicaciones, olvidando un poco las alteraciones fetoplacentarias y sus repercusiones.

Este estudio tuvo como objetivo ensayar una nueva modalidad terapéutica, orientada a mejorar la circulación uteroplacentaria y fundamentar un impacto benéfico sobre la morbilidad perinatal conocida de la enfermedad.

De acuerdo con el estudio clínico realizado se puede concluir:

1. La aplicación de nitroglicerina parche transdermico en pacientes con preeclampsia leve entre las 28 a 34 semanas de gestación, contribuye a disminuir los índices de resistencia de la arteria umbilical y de la arteria cerebral media.
2. La utilización de nitroglicerina en pacientes con preeclampsia leve aumenta en forma significativa los índices de pulsatilidad de las arterias umbilical y cerebral fetal.
3. La administración de nitroglicerina parche transdermico en pacientes con preeclampsia leve disminuye en forma significativa las complicaciones feto-placentarias.
4. La aplicación de nitroglicerina en pacientes con preeclampsia leve contribuye a mejorar el resultado perinatal.

5. La utilización de nitroglicerina en pacientes con preeclampsia leve no tiene efectos significativos sobre la presión arterial.
6. La administración de nitroglicerina parche en embarazos de 28 a 34 semanas complicados con preeclampsia leve no contribuye a autolimitar la evolución de la enfermedad.
7. La cefalea es el efecto colateral más importante de la administración de nitroglicerina en pacientes con preeclampsia leve, no obstante, dicho efecto es tolerable por el 100% de los pacientes.
8. Es posible documentar un efecto de tolerancia a los efectos benéficos de la administración de nitroglicerina, lo cual disminuye su efectividad con el uso prolongado.
9. Serán necesarios estudios complementarios, incluyendo muestras con un mayor número de pacientes para poder fundamentar el empleo de nitroglicerina en forma rutinaria en pacientes con preeclampsia leve.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. ANUMBÓ DO. et-al. Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. AM J OBSTET GYNECOL 1999;181:1479-85.
2. BARTHAL JL. et-al. Maternal serum nitric oxide levels associated with biochemical and clinical parameters in hypertension in pregnancy. EUR J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL 1999;882:201-7.
3. BEWLEY S. et-al. Doppler investigation of utero placental blood flow resistance in the second trimester: A screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. Br J OBSTET GYNECOL 1991;98:871-9.
4. CACCIATURE B. et-al. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. AM J OBSTET GYNECOL 1998;179:140-5.
5. DURAN G, et-al. El óxido nítrico como regulador de los cambios hemodinámicos en la gestación. GINEC OBSTET MEX 1999;181:921-3.
6. EGERMAN RS. et-al. Neuropeptide Y and nitrite levels in preeclamptic and normotensive gravid women. AM J OBSTET GYNECOL 1999;181:921-3.
7. FACHINETTI F. et-al. Effect of L-arginine load on platelet aggregation: A comparison between normotensive and preeclamptic pregnant women. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1999;78:515-19.
8. GRUNEWALD C. et-al. Exhaled oral and nasal nitric oxide during L-arginine infusion in preeclampsia. GYNECOL OBSTET INVEST 1998; 46:232-37.

9. GRUNEWALD C, et-al. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *OBSTET GYNECOL*; 86:600-4.
10. HATA T, et-al. Maternal circulating nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *GYNECOL OBSTET INVEST* 1999;48:93-7.
11. IZUMI H, et-al. Role of nitric oxide on vasorelaxation in human umbilical artery. *AM J OBSTET GYNECOL* 1995; 172: 1477-84.
12. LEARN JG, et-al. Nitric oxide is involved in flow-induced dilatation of isolated human small fetoplacental arteries. *AM J OBSTET GYNECOL* 1996; 174:583-8
13. LESZYNSKA B, et-al. Disturbed nitric oxide endothelin-1 equilibrium in cultured human placental endothelial cells in preeclampsia. *GYNECOL OBSTET INVEST* 1998; 46: 145-49.
14. MORRIS HN, et-al. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *AM J OBSTET GYNECOL* 1994; 170:1458.
15. MOLNAR M, et-al. Prolonged blockade of nitric oxide in the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J OBSTET GYNECOL* 1996;103 : 4-15.
16. MYATT L, et-al. Constitutive calcium dependent isoform nitric oxide synthase in the human placental villous vascular tree. *PLACENTA* 1993;14:373-83.
17. NAKATSUKA M, et-al. Clinical experience of long term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *GYNECOL OBSTET INVEST* 1999;47:13-1
18. NERI I, et-al. Effects of L-arginine on uteroplacental circulation in growth retarded fetuses. *ACTA OBSTET GYNECOL SCAND* 1996; 75:208-12.
19. NORRIS LA, et-al. Nitric oxide in the uteroplacental and peripheral circulations in preeclampsia. *OBSTET GYNECOL* 1999;93:958-63.

20. ORPANA AK, et-al. The calcium- dependent nitric oxide production of human vascular, endothelial cells in preeclampsia. AM J OBSTET GYNECOL 1996;174:1056-60.
21. PATHAK N, et-al. Estimation of oxidative products of nitric oxide(nitrates,nitrites) in preeclampsia. AUST NZ J OBSTET GYNECOL 199;39:484-87.
22. PETTERSSON A, et-al. Increased circulatory concentrations of symmetric dimethyl arginine(adma) and endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 1998;77:808-13.
23. RANTA V, et-al. Nitric oxide production with preeclampsia. OBSTET GYNECOL 199;93:442-43.
24. THALER T, et-al. The effect of isosorbide dinitrate on uterine artery and umbilical artery flow velocity waveforms at mid-pregnancy. OBSTET GYNECOL 1996;88:838-43.
25. TÜRKÖGLÜM, et-al. Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery. GYNECOL OBSTET INVEST 1999;48:247-50.
26. YALLAMPALL C, et-al. Inhibition of nitric oxide synthesis rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. AM J OBSTET GYNECOL 1993;169:1316-20.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ acepto participar en el protocolo de investigación sobre los efectos de la nitroglicerina en la circulación uteroplacentaria en pacientes con preeclampsia leve. Reconozco que me han proporcionado información precisa sobre los procedimientos a seguir durante la investigación, así como las repercusiones que se pueden presentar sobre mi salud y la de mi bebe, por lo que entiendo y declaro lo siguiente:

1. Se me informó que se utilizará un parche de nitroglicerina c/24 hrs. durante el tiempo que dure el protocolo.
2. Se me efectuaran 4 ultrasonidos en total durante el protocolo, los cuales no tienen efectos dañinos sobre mi o mi bebe.
3. Que se me ha informado con amplitud y claridad sobre todas y cada una de las posibles molestias o efectos no deseados que se pueden tener y sobre como se corregirán los mismos.
4. Que me comprometo a acudir a revisión medica en caso de llegar a tener alguna duda o molestia o cuando se me indique.
5. Que estoy en plena libertad de abandonar el estudio en el momento que así lo decida.

Firmo este consentimiento por mi libre voluntad en presencia de un testigo y sin haber estado sujeta a ningún tipo de coerción o de presión para hacerlo.

Lugar y fecha



Aceptante

Firma o huella

No. de afiliación

Testigo