



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de ginecología y obstetricia

**“MONITOREO DE CONCENTRACIONES
SÉRICAS DE HIDRALAZINA EN
EMBARAZADAS CON HIPERTENSIÓN
ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA Y/O
CUADRO DE PREECLAMPSIA Y PASO
TRANSPLACENTARIO”
Tesis**

Que para obtener el título de especialista en:
Ginecología y Obstetricia

PRESENTA
ADRIANA RAMÍREZ RODILES

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. AURORA BELMONT GÓMEZ
DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ PACHECO
ASESOR METODOLÓGICO



MEXICO, D. F.

AÑO 2009



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE TESIS

**"MONITOREO DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE
HIDRALAZINA EN EMBARAZADAS CON HIPERTENSIÓN
ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA Y/O CUADRO DE
PREECLAMPSIA Y PASO TRANSPLACENTARIO"**

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA.AURORA BELMONT GÓMEZ.
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ PACHECO.
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A todas y cada una de las pacientes que me ha tocado atender en el transcurso de toda mi formación como médico.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque me permite vivir cada día.

Al Universo porque permite que mi estrella aún brille.

A mi esposo, a mis padres y mi hermana por su cariño, paciencia y por robarles parte del tiempo para emprender esta especialidad.

Al ser que viene en camino.

A mis amigos de la residencia por darme un aliento cada vez que me desesperaba, Alma Lagunas, Mayeli Fuentes, Victor Ramírez.

En atención especial a Jorge García y Angel Licona por su colaboración igual de activa para recabar muestras y convencer a las pacientes de aceptar el estudio.

A mis maestros que con su enseñanza han marcado mi camino:

Dr .Carlos Julian Neri Méndez.

Dr. Roberto Villagrana Zesatti.

Dr.Jorge Beltran Montoya.

Dr.Tomas Herrerias Canedo.

A todos y cada uno de los médicos del INPer.Gracias.

Al INPer , donde pasé momentos inolvidables en mi vida , que implicaron siempre una superación personal constante . Porque es mi casa, mi escuela, mi centro de estudio y el hospital al que le debo una gran parte de mi formación actual.

A la Dra Beatriz Valassi por su orientación siempre benéfica y las horas que me dedicó para culminar esta tesis.

Al Dr José Antonio Hernández Pacheco y la Dra Aurora Belmont Gómez por su orientación y ayuda en todo este estudio.

A la Quimica Farmacobióloga Vivian López Ugalde que me procesó todas mis muestras. Un reconocimiento por su ayuda desinteresada. Gracias por organizarme además parte de mi tesis.

Un agradecimiento especial al Dr. Ariel Estrada Altamirano Jefe de la Terapia Intensiva de Adultos por todo el apoyo que nos brindó a lo largo de este proyecto.

ÍNDICE:

Dedicatoria	I
Agradecimiento	II
Capítulo 1	
Introducción.....	1
Resumen.....	2
Abstracto.....	3
Planteamiento del Problema.....	4
Marco Teórico.....	5
Capítulo 2	
Objetivos.....	19
Justificación.....	21
Materiales y Métodos.....	22
Capítulo 3	
Resultados.....	33
Capítulo 4	
Discusión.....	53
Conclusiones.....	54
Capítulo 5	
Referencias Bibliográficas.....	56
Capítulo 6	
Anexos.....	60
Capítulo 7	
Curriculum Vital del Tesista.....	61

CAPÍTULO NO.1

INTRODUCCIÓN

Se ha dado por hecho a lo largo de la práctica obstétrica el uso de medicamentos que empíricamente han demostrado ser de utilidad durante las afecciones que alteran el curso normal de un embarazo.

En Estados Unidos se consideró en el 2002 que hasta el 80% de las pacientes embarazadas están expuestas a algún medicamento con categorías diferentes a la A. Sin embargo en la literatura médica no se cuenta con publicaciones acerca de la farmacocinética de muchos de los medicamentos de uso común.

El Instituto Nacional de Perinatología por ser un centro de referencia cuenta con una gama amplia de fármacos de utilidad clínica incuestionable que sin embargo pueden ser analizados en la población de pacientes embarazadas para verificar con bases científicas la dosis, el intervalo de dosis adecuados; dadas las particularidades fisiológicas que el embarazo impone a este grupo de pacientes.

Así como también saber que tanto del medicamento administrado a la madre llega a la circulación fetal, donde sin lugar a duda también es metabolizado.

Todos estos aspectos de investigación farmacológica clínica, así como un sistema integral de farmacovigilancia conllevarían a una mejora indiscutible en la calidad de atención de este sector de la población, que sin lugar a dudas es de suma importancia puesto que implica a dos pacientes: madre y feto.

RESUMEN

Marco de referencia: La hidralazina es un medicamento antihipertensivo por muchas publicaciones considerado de primera elección para el tratamiento intensivo de los eventos agudos en preeclampsia y en hipertensión arterial crónica descontrolada en la población de mujeres embarazadas. Sin embargo, la farmacocinética descrita en la literatura no ha sido medida en mujeres en estado grávido. Suponemos que los cambios fisiológicos impuestos en el embarazo modifican la farmacocinética de este medicamento, y a partir de esta hipótesis se desarrolla este trabajo donde se pretende un monitoreo de las concentraciones séricas de este fármaco y verificar si existe paso transplacentario del medicamento.

Material y métodos: Se analizaron 26 muestras séricas obtenidas de 13 pacientes embarazadas en el tercer trimestre y de cordón umbilical al momento de la resolución del embarazo para determinar la concentración de hidralazina en cada una de ellas según la curva descrita por la toma periódica de las mismas. Finalmente según los resultados obtenidos se describe la curva del monitoreo sérico obtenido en pacientes embarazadas. Se verifica con la muestra de cordón si existe paso transplacentario del medicamento a la circulación fetal.

Resultados: Se obtiene la curva del monitoreo sérico de la hidralazina con incremento desde su administración hasta las 2 horas, coincidiendo esta curva en ascenso con el descenso de la tensión arterial observada clínicamente en aproximadamente 17mmHg, observándose en algunos casos paso transplacentario de la misma.

Conclusiones: Este estudio piloto demuestra el metabolismo rápido de la hidralazina a nivel sérico, con concentraciones crecientes hasta las 2 horas de monitoreo obtenidas, con paso transplacentario de la misma, siendo el primer estudio a nivel internacional ideado para este fin. Faltan estudios con medición del metabolito hidrazona, para poder determinar la curva farmacocinética de la misma en población embarazada así como lograr correlacionar esto con la determinación del fenotipo de acetilación lenta o rápida de cada paciente.

ABSTRACT.

Hydralazine is an antihypertensive drug considered in the general literature a first line agent for the intensive treatment of preeclampsia and hypertensive disorders during pregnancy. However there is not description for the hydralazine pharmacokinetics in the pregnant women. We suppose could be a difference in the pharmacokinetics imposed by the particular pregnancy physiology. So this work pretends a surveillance over the plasmatic concentrations for this drug and determine if there is transplacental transferring for this medication.

It is a observational, prospective, descriptive and analytical clinic study, destined to pregnant women with any hypertensive disorder occurring in the third trimester of the gravid state (varities of preeclampsia and arterial systemic chronic hypertension in descontrol), including a sample of umbilical cord blood for verifying transplacental transfer for hydralazine.

The hydralazine dosis was 50mg per oral, with determinations predosis and posdosis of the drug (at 0, 30 minutes, 1 and 2 hours of the patients blood), and the follow of the arterial pressure before and 1 hour after hydralazine administration.

This is an original researching, there is not such material in the international publishing. We found neither maternal nor fetal complications in relation with hydralazine. There was an increasing tendency in the seric hydralazine concentrations in coincidence with the descending for pressure (about 17mmHg for the systolic and diastolic arterial pressure). Also it was demonstrated transplacental transferring for the drug in some patients.

Concluding this is a pilot study, we found a rapid metabolism of the drug in the blood samples.

We would recommend to study the complete pharmacokinetic curve with a longer life hydralazine metabolite in pregnant women in conjunction with the acetylator phenotype for each patient.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conocen los parámetros farmacocinéticos en la población obstétrica mexicana para el uso de la hidralazina por vía oral e intravenosa. Las guías internacionales mencionan que es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo sin embargo no existe estudios en una población mexicana de la monitorización sérica y del transporte a la circulación fetal posterior a la administración materna de hidralazina.

MARCO TEÓRICO:

Dentro de la gama de los fármacos antihipertensivos manejados durante el embarazo se encuentran los de acción corta como la hidralazina, labetalol, nidedipino.

La hidralazina (1-hidrazinoftalazina, y su presentación en monohidrocloruro para venta comercial), es un fármaco de conocida acción vasodilatadora, uno de los más extensamente usados⁽¹⁾, con sitio de acción primario a nivel de la pared vascular, donde causa vasodilatación local de inicio gradual con dosis administradas a nivel arterial.

Su mecanismo de acción no es aún perfectamente conocido, se sabe que tiene que ver con el metabolismo del piruvato, incluso se ha sugerido una conexión con el proceso de metilación del DNA, lo que implica una acción directa sobre el genoma humano, propiedad que ha ameritado su estudio como anticancerígeno.

En los últimos años se ha demostrado que disminuye el flujo sanguíneo en las masas tumorales^(1,2,12), reduce la tolerancia a los nitritos, y es útil en el tratamiento de ciertas formas de hipertensión resistente a otros fármacos.

En conclusión su acción se ejerce tanto en tejidos vasculares como no vasculares, que es algo novedoso en referencia a lo escrito en publicaciones previas.

No tiene efecto en los vasos de capacitancia^(1-a), por ejemplo en las coronarias epicárdicas, ni tampoco relaja el músculo liso venoso. Tampoco tiene efectos sobre la resistencia placentaria⁽⁷⁾.

En cuanto a la ventilación, por estudios en humanos saludables se ha observado que la hidralazina incrementa la sensibilidad ventilatoria a la hipoxia, sin encontrarse efecto alguno en la circulación pulmonar⁽²⁰⁾.

Atraviesa la barrera placentaria por un mecanismo de difusión simple, demostrado por estudios de placentas ex vivo. Por lo tanto durante su administración intravenosa cruza la barrera placentaria y la concentración umbilical puede alcanzar el nivel sérico materno⁽⁷⁾. De hecho se considera que puede revertir directamente la resistencia incrementada de los vasos umbilicales fetales.

Este paso transplacentario en términos farmacológicos lo han denominado índice de transferencia, y es definido por un transporte placentario que no requiere energía, en la mayoría de los fármacos por un mecanismo de difusión simple. Dependiente de la concentración de un gradiente entre la sangre materna y la del feto, el área de superficie y el grosor de la membrana (Ley de Fick), así como por factores que regulan el flujo de sangre materna y fetal. En un embarazo a término hay aumento del flujo sanguíneo uterino, lo cual favorece la mayor transferencia de nutrientes y también de fármacos a través de la placenta.

El resultado de estudios en placentas humanas proponen mecanismos de acción bioquímicos así como inflamatorios⁽⁷⁾, dentro de éstos últimos se encuentran el incremento en la producción de citoquinas como la IL-10.

Lo anterior explicaría en parte sus mecanismos regulatorios en el embarazo, ya que éste requiere un balance de citoquinas y de la interfase feto-materna, donde se presenta en forma fisiológica aumento de las células T (T helper 2) y de factores anti-inflamatorios como IL-10, en cambio en la preeclampsia y en la restricción del crecimiento intrauterino se encuentra producción incrementada de Th1 (células T helper 1) y del factor de crecimiento tumoral (TNF-alfa), y una producción reducida de citoquinas inmunosupresoras.

En el caso específico de la preeclampsia se encuentra un decremento de la IL-10 a nivel placentario, un incremento del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y alteración en la producción de IL-6.

En la sangre del cordón umbilical y en la madre hay además incremento de la prostaciclina (PGI₂) y del tromboxano (TxA₂)⁽⁷⁾. De hecho, se considera que un decremento de los dos anteriores se asocia con los estados hipertensivos del embarazo⁽²³⁾. Lo anterior conduce a un estado de vasoconstricción, en el cual actúa con el efecto opuesto la hidralazina.

En ratones de experimentación, se ha encontrado que la hidralazina genera la elevación en el factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG, por sus siglas en inglés), que es a su vez producto de un incremento en la expresión del gen regulador HIF-1⁽²⁰⁾.

Medicina Basada en Evidencia que sustenta el uso de la hidralazina en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo

En un metaanálisis (*Magee, et al.*) se hizo la recopilación de literatura correspondiente a la hidralazina comparándola con otros antihipertensivos entre los cuales se señalan el epoprostenol, labetalol, nifedipino, ketanserina, urapidil⁽⁶⁾.

Un aspecto del uso de la hidralazina que usualmente ha sido sometido a crítica es el efecto hipotensor que presenta, lo cual se cree aumenta la tasa de cesáreas, desprendimiento abrupto de placenta y calificación de Apgar <7, sobretodo con el uso de hidralazina via intravenosa.

	Hidralazina	Otros antihipertensivos	Intervalo de confianza (IC)	Número de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECCA)
Hipotensión Materna	RR 7.23	RR 1.50	95%	13
Mayor tasa de cesáreas	RR 1.59	RR 1.08	95%	14
Abruptio placentae	RR 14.28	RR 1.19	95%	5
Oliguria materna	RR 12.50	RR 1.22	95%	3
Efectos en la Frecuencia cardiaca fetal	RR 3.16	RR 1.32	95%	12
Apgar bajo al minuto	RR 1.27	RR 5.88	95%	3

Sin embargo, es un medicamento de amplio uso, por lo cual es tema sujeto a investigación de forma frecuente.

Hay un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 126 pacientes con preeclampsia severa y embarazos mayores de 20 semanas de gestación donde compararon la hidralazina intravenosa con el nifedipino sublingual, la primera a dosis inicial de 5mg con incrementos según requerimientos hasta 10mgr y el segundo a dosis de 8mg (4 gotas) ⁽²¹⁾. Los resultados apoyan por una diferencia muy pobre a la nifedipina, y estos eventos a favor fueron efectos adversos con un RR 1.03 a favor de nifedipino (IC 95%, CI 0.47-2.26), un gasto urinario medio

más alto con el nifedipino que con la hidralazina (50% vs 34%), lo cual tampoco es significativo. Y en cambio se demuestra un control antihipertensivo similar en ambos fármacos para la preeclampsia severa (basados en variables como el número de administraciones de los fármacos, el tiempo necesario para controlar la presión sanguínea en minutos, el tiempo entre el control y una nueva crisis hipertensiva, por ejemplo).

Dosis de hidralazina vía oral.

Las guías recomiendan una dosis de 200mg al día de hidralazina vía oral y 300mg al día para pacientes acetiladoras rápidas ⁽¹³⁾. Esta recomendación tiene fundamento en que se encuentran dosis plasmáticas más bajas en acetiladores rápidos que en los lentos con dosis vía oral equivalentes.

Farmacodinamia.

Se absorbe bien por el tubo digestivo, aún cuando su biodisponibilidad es baja (16% en acetiladores rápidos y 35% en los lentos). El compuesto acetilado es inactivo. La N-acetilación de la hidralazina ocurre en el intestino, o en hígado o en ambos. La tasa de acetilación está mediada por factores genéticos ^(1-a).

La vida media de la hidralazina es de una hora y la depuración sistémica es de 50ml/kg/min.

La hidralazina también se combina con alfa-cetoácidos circulantes para formar hidrazonas, y el metabolito que se recupera del plasma es la hidralazina ácido pirúvica hidrazona. Este tiene una vida media más prolongada que la hidralazina, pero no parece ser muy activo ^(1-a).

La tasa de acetilación determina la biodisponibilidad de la hidralazina pero no tiene que ver con la eliminación sistémica del fármaco, debido a que la depuración hepática es tan alta que la eliminación sistémica depende principalmente del flujo sanguíneo hepático ^(1-a).

La concentración plasmática máxima de la hidralazina, y el efecto hipotensivo máximo de ésta ocurren en el transcurso de 30 a 120 minutos luego de la ingestión.

Por lo tanto aún cuando la vida media de la hidralazina es de una hora, el efecto hipotensor de la misma puede durar hasta 12 horas.

Los niveles terapéuticos reportados para la hidralazina se han calculado en 100ng/ml, con un volumen de distribución de 1.5 L/kg ⁽⁴⁾, que resulta en una concentración extracelular de 500nmol/L.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LA MUJER EMBARAZADA QUE INFLUYEN EN UNA FARMACOCINÉTICA DIFERENTE A LA POBLACIÓN GENERAL.

Gastrointestinales.-

El vaciamiento gástrico se retrasa después de la 12 semana de gestación .La motilidad gástrica disminuye durante el trabajo de parto. Las alteraciones en el pH gástrico se consideran tienen un impacto mínimo, aumenta la protección de la mucosa gástrica materna. Aumenta el efecto de “primer paso”. Todo en conjunto modifica la absorción de los medicamentos.

Renales.-

Inician desde la semana 10 a 12 de gestación, las pelvis renales, los cálices y los ureteros se dilatan , constituyendo la “hidronefrosis fisiológica” del embarazo.

El flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular se elevan 50 a 60% durante el embarazo. Los niveles de aldosterona aumentan originando una elevación de agua y sodio corporales.

La depuración de creatinina está elevada debido a un flujo sanguíneo renal y ritmo de filtración glomerular aumentados ⁽¹²⁾ . La creatinina sérica (0.8mg/dl) y el nitrógeno de urea (12 mg/dl) están disminuidos.

La proteinuria (<300mg/día) y glucosuria (1-10g/día) no son patológicas durante el embarazo. Se aumenta la excreción de bicarbonato en orina.

Hepáticos.-

El tamaño, flujo sanguíneo, y la morfología hepática no varían durante el embarazo. La deshidrogenasa láctica, bilirrubina sérica, alanin aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como la fosfatasa alcalina aumentan durante la gestación (un 200-400%) debido a su producción placentaria.

Respiratorios.- En la vía respiratoria aumenta la perfusión y la ventilación. La modificación ocurre en la farmacocinética de los medicamentos inhalados.

DEFINICIONES DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA:

Farmacocinética.- Es la descripción cuantitativa de un fármaco y de su concentración en el organismo o en sus compartimentos a lo largo del tiempo. En poblaciones normales pueden variar hasta en un factor de 10 (es decir que para

una dosis dada, puede haber 10 veces más efecto en la persona con mayor respuesta respecto a aquella con menor respuesta); las diferencias farmacocinéticas y las farmacodinámicas por separado implican un factor de 3.2 cada una ($3.2 \times 3.2 = 10$).

Concentración plasmática de un fármaco.-Depende de dos procesos :

Absorción:Es el paso del fármaco desde el sitio de administración a la circulación y exige cierto tiempo, obviando vías intra-circulatorias como la intravenosa. Se refleja en una representación gráfica por un ascenso gradual de la concentración plasmática.(Figura 1)

Eliminación.- Proceso negativo, que disminuye la concentración plasmática. Comienza desde el mismo momento en que el fármaco llega a la circulación, gráficamente la línea inicial ascendente de la absorción también refleja como suma algebraica a la eliminación.

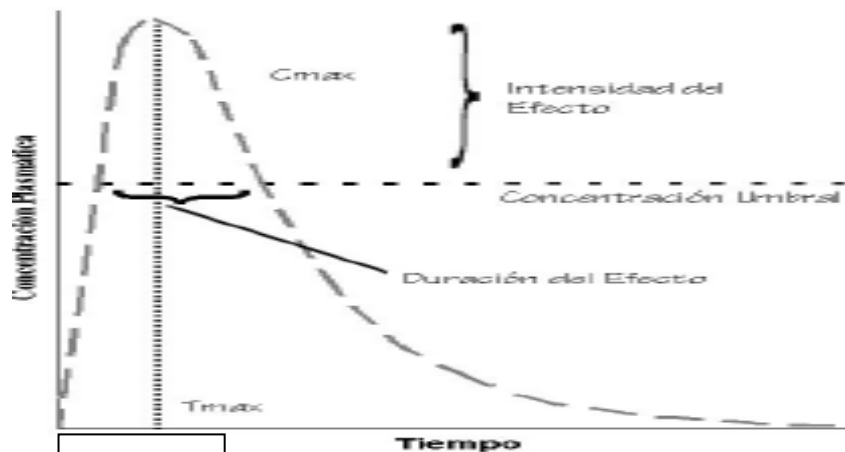


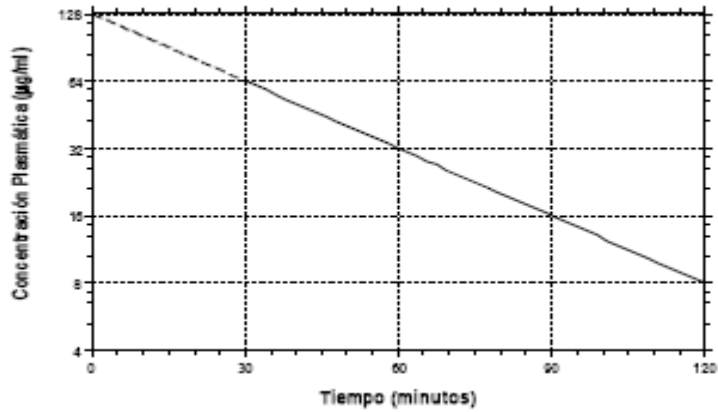
Figura 1.

Depuración.-La eliminación de todos los productos medicamentosos sigue una cinética de primer orden, es decir, se elimina una cantidad constante por unidad de tiempo.

Constante de eliminación.- Indica la velocidad a la que se elimina un fármaco. Como mayor sea la constante también será más la velocidad de eliminación del fármaco. Las constantes pequeñas dan velocidades de eliminación lentas.(Figura 2)

Distribución de los fármacos.-Una vez administrado un fármaco se distribuye en todos los compartimentos o tejidos del organismo que sea físicamente capaz de penetrar, lo cual logra en un tiempo determinado conocido como “Fase de Distribución”. La “Redistribución” implica un proceso de remoción de una droga del tejido al que se había distribuido primariamente (más irrigado), para pasar a otro de menor irrigación pero mayor afinidad .

Figura 2.



Volúmen de distribución.- El volumen de distribución aparente, es el volúmen del compartimento donde se distribuye el fármaco. Si es un fármaco que no atraviesa el epitelio capilar, el volumen solo es la cantidad de sangre. Si el fármaco se distribuye, además, en otras zonas, se tienen que sumar.

$$\text{Volumen Aparente de Distribución} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Concentración Plasmática } 0}$$

Para interpretar el volumen de distribución, en el organismo se tiene que vigilar que si el fármaco sólo se distribuye en sangre, la sangre es un 4.5% del peso corporal. El agua extracelular es un 27% del peso corporal, el agua intracelular un 33% y el agua total un 60% del peso corporal.

Vida Media.-Mide la eliminación de manera inversa, es tanto mayor cuanto menor eficiente sea la eliminación y viceversa, y es menor cuanto más eficiente sea la eliminación.

El uso de la siguiente igualdad, transforma a la Vida media en un parámetro que mide de manera directa la eliminación (el valor 0.693 no es más que el logaritmo natural de 0.5, indicando que la concentración plasmática se multiplica cada vez por 0.5).

$$\text{Vida Media (T}_{1/2}\text{)} = \frac{0,693}{K_{el}} \quad \rightarrow \quad K_{el} = \frac{0,693}{\text{Vida Media (T}_{1/2}\text{)}}$$

Exposición al fármaco. Área Bajo la Curva. El efecto terapéutico no depende de la dosis administrada como tal, sino de la dosis en el contexto de la depuración que se presente con cada fármaco y con cada individuo en particular. Este parámetro representa la “exposición al fármaco”. (Figura 3)

La exposición total del paciente a cada fármaco va a depender de qué concentraciones plasmáticas se llegaron a alcanzar en cada caso y por cuánto tiempo persistió cada una, lo cual viene representado matemáticamente por medio del área bajo cada una de las curvas.

$$\text{AUC} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Depuración}}$$

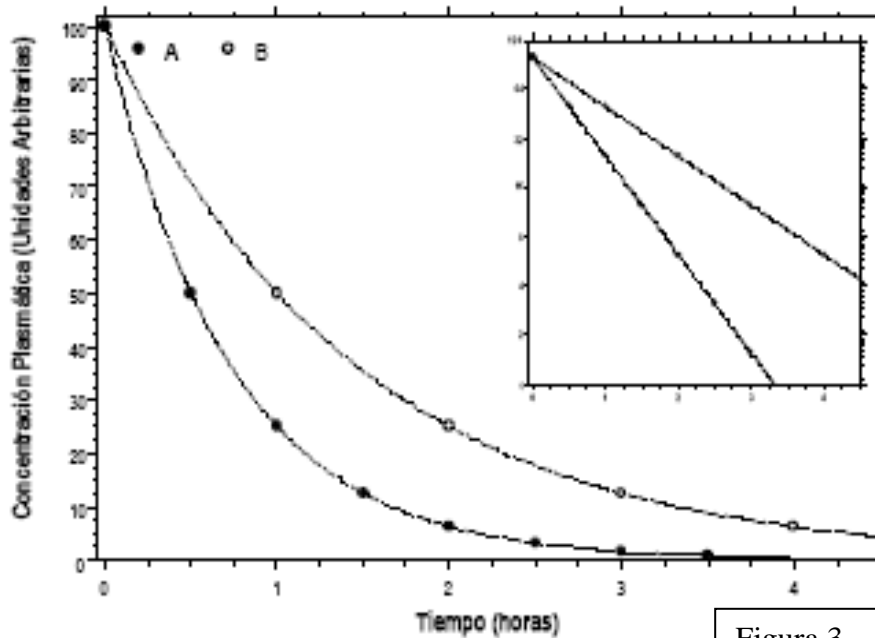


Figura 3.

MODELO FARMACOLÓGICO.

El modelo farmacológico implica el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, así como la variabilidad interindividual asociadas con estos parámetros.

FARMACOCINÉTICA DE POBLACIONES.

Es el estudio de las características básicas de la disposición de fármacos en una población, teniendo en cuenta la influencia de diversos factores fisiopatológicos sobre la farmacocinética y explícitamente estimando la magnitud de la variabilidad inter e intra individual.

Se utiliza para identificar subpoblaciones de individuos, que pueden presentar diferencias en la cinética de los fármacos o en las respuestas cinética/dinámicas.

Una característica de este método, es la capacidad de hacer estimación de parámetros y predicciones válidas a partir de un escaso número de datos , que se pueden haber obtenido durante la monitorización rutinaria de pacientes clínicos (en lugar de los obtenidos a partir de estudios rutinarios diseñados detalladamente). Estos datos por lo general no son suficientes para caracterizar cada perfil farmacocinético individual , pero si son válidos para generalizaciones (las técnicas analíticas pueden ser de diversa calidad y límite de detección).

Por lo tanto estos modelos de aproximación de poblaciones durante el desarrollo optimiza la información farmacocinética que unida a variables clínicas, construye una mejor definición del modelo farmacológico^(3-a)

SÍNTESIS DEL PROYECTO.

Se estudiaron pacientes embarazadas del tercer trimestre, quienes recibieron por primera vez durante el embarazo una dosis única de hidralazina intravenosa o vía oral , captadas en urgencias , en la unidad tocoquirúrgica o en la terapia intermedia o intensiva, preferentemente antes de la resolución del embarazo.

Se administró una dosis via oral total de 50mg de hidralazina en dosis única y a partir de ese momento se tomó la contabilidad del tiempo 0.

Se tomaron muestras sanguíneas venosas periféricas en cada una de las pacientes por un catéter periférico de 14 a 16 gauge instalado y heparinizado para evitar múltiples punciones, previo consentimiento informado de cada una de las pacientes.

En forma basal o bien posterior al evento obstétrico se tomaron a todas las pacientes pruebas de función renal y hepática con la finalidad de valorar su normalidad y una vez con estas pruebas dentro de límites aceptables se incluyeron como casos para la farmacocinética de esta población de estudio.

Al momento de la resolución se tomó también una muestra sérica del cordón umbilical .

Las muestras obtenidas fueron rotuladas en forma inmediata y refrigeradas a una temperatura de 20°C en el departamento de farmacología del INPerIER donde posteriormente se procedió a la centrifugación de las mismas para la cuantificación del fármaco por espectrofotometría de masas.

Las muestras de sangre se procesaron por la técnica de espectrofotometría UV, en un Espectrofotómetro ultravioleta (UV) du 65 Beckman a una longitud de onda de 442nm. Las muestras de sangre se centrifugó por 7 minutos, posteriormente se tomaron 10 µl del sobrenadante, se le agrego 10 µl de metanol y se inyectó en una columna de fase reversa. La fase móvil fue de acetonitrilo 0.75M /agua (32%/68%). La muestra se ajustó a un pH de 3.4 con acetato. La velocidad de flujo fue 2ml/min, con un tiempo de retención de 6.5 minutos, leyéndose a una longitud de onda de 442nm. La curva de calibración se realizó con concentraciones de hidralazina de 0.0 ng/ml, 4.0 ng/ml, 8.0 ng/ml, 16 ng/ml, 24 ng/ml, 32 ng/ml, 40 ng/ml, 60 ng/ml.

CAPÍTULO NO.2

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones séricas de hidralazina que se alcanzan después de una dosis oral en la mujer embarazada y verificar si existe paso transplacentario de la misma.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar el paso transplacentario de la hidralazina por medio de la medición de la concentración de este fármaco en una muestra de cordón umbilical.
2. Determinar la concentración de hidralazina en suero en 4 diferentes tiempos para integrar una curva de monitorización sérica de la misma.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

1.-¿Cuáles son las concentraciones séricas de hidralazina que se alcanzan después de una dosis oral de 50 mg de clorhidrato de hidralazina en el embarazo?

2.- ¿Cuál es el índice de transporte de clorhidrato de hidralazina a la circulación fetal posterior a la administración oral de hidralazina a la madre,?

JUSTIFICACIÓN

Los estudios de concentraciones de hidralazina en sangre en la población de pacientes embarazadas mexicanas no están reportados. Los resultados arrojados de este estudio tendrían utilidad directa como un primer intento de monitoreo de los niveles séricos del fármaco, para ayudar en la decisión correcta y más precisa de esquemas de administración para este fármaco, basando su prescripción en niveles plasmáticos de la misma y su correlación con el efecto clínico deseado.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) , la prescripción racional implica que los pacientes reciban los fármacos indicados para la situación de su enfermedad, en las dosis que necesitan para cada caso concreto, durante un periodo adecuado y con el menor costo posible para ellos y para la comunidad. Es decir se engloba una prescripción efectiva, segura y económica.

En un estudio llevado a cabo en Canadá hasta un 19.4% de las mujeres embarazadas tuvieron contacto con fármacos categoría C,D,y X durante la gestación, y no se han descrito la forma de monitorizar las concentraciones de estos fármacos en sangre, ni aún menos curvas farmacocinéticas de los mismos para este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR Y DURACIÓN

Esta investigación se llevó a cabo en el INPerIER, durante 24 meses, correspondiente a los años 2008 y 2009 en los departamentos de urgencias, tococirugía, terapia intermedia e intensiva y farmacología.

El proceso de selección de las pacientes consiste en un grupo universo de embarazadas de más de 26 semanas de gestación con cuadro clínico compatible con preeclampsia severa, agregada a hipertensión arterial sistémica crónica o hipertensión arterial sistémica crónica en descontrol que ameriten manejo farmacológico para el cual se administrará una dosis de 50mgr de hidralazina vía oral dosis única.

Previo consentimiento informado por parte de la paciente se procedió a tomar determinaciones séricas seriadas tomadas preferentemente en forma seriada al tiempo 0, 30, 60 y 120 minutos , y por último del cordón umbilical para evaluar el paso transplacentario de la misma. La finalidad fue la monitorizar las concentraciones séricas del fármaco, con una toma de muestra predosis y al menos 2 postdosis. Las muestras de sangre se tomaron en microtubos que posee una capacidad para 0.6ml de sangre, de tal forma que se tomaron un total de 2.4ml de muestra sanguínea por paciente para llevar a cabo el estudio completo.

Para la toma de las determinaciones séricas se procedió a colocar un catetér endovenoso periférico independiente de la vía intravenosa de administración del resto de los medicamentos, la cual se mantuvo permeable con heparina y del cual se tomaron las muestras horarias correspondientes. Para la toma de la muestra de cordón umbilical se procedió a esperar el alumbramiento completo y en ese momento se toma la muestra de la arteria del cordón umbilical de forma preferente. Cada muestra consiste en 0.6ml de sangre fresca que se vertió en un contenedor pediátrico de muestreo.

Posteriormente las muestras fueron llevadas al Departamento de Farmacología del INPerIER donde se procesaron y se determinaron las concentraciones séricas y de cordón umbilical de la hidralazina.

El conjunto de datos descriptivos de cada una de las pacientes se recabó en el Archivo Clínico por medio de la solicitud de todos y cada uno de los expedientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Investigación : Clínico-Observacional-prospectivo-descriptivo-cuasi-experimental.

Características del Estudio :

En relación al método de observación: Longitudinal.

En relación a la temporalidad :Prospectivo , serie de casos.

Lugar y duración: Se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología y tuvo una duración de 24 meses.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Farmacología Perinatal.

UNIVERSO

Pacientes embarazadas desde las 26 semanas de gestación hasta el término del embarazo con hipertensión arterial sistémica crónica y/o preeclampsia leve, severa o agregada ó hipertensión gestacional que ameritara manejo con hidralazina como antihipertensivo.

Se formó un grupo piloto con 13 pacientes en forma no aleatoria, embarazadas en el tercer trimestre con preeclampsia en cualquiera de sus presentaciones clínicas ó hipertensión arterial crónica descontrolada pero con función hepática y renal no alterada como muestra poblacional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.-Pacientes embarazadas con embarazo del tercer trimestre con hipertensión crónica esencial y/o preeclampsia agregada, que ameritaran tratamiento con hidralazina como manejo con antihipertensivo.
- 2.-Pacientes embarazadas con embarazo del tercer trimestre con preeclampsia severa, preeclampsia leve o hipertensión gestacional siempre y cuando ameritaran manejo con antihipertensivo.
- 3.-Pacientes con las características anteriores y que autorizaran participar en el estudio por medio de un consentimiento informado escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes quienes durante los exámenes de laboratorio preliminares al estudio, ya descritos, presenten alguna alteración que interfiera con el estudio de monitoreo de concentraciones séricas.
- 2.- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 3.- Pacientes con insuficiencia hepática.
- 4.- Pacientes con insuficiencia cardíaca.
- 5.- Pacientes que no aceptaran participar en el estudio.
- 6.- Pacientes con embarazos de más de un feto.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Pacientes con antecedente de alergia a la hidralazina.
- 2.- Pacientes quienes ya estén recibiendo hidralazina y no podamos ubicarlos en un tiempo 0 de dosis inicial.
- 3.- Pacientes con reacciones adversas al fármaco.
- 4.- Pacientes que no autoricen continuar su participación en el estudio.

VARIABLES EN ESTUDIO: Dosis, presión arterial, concentraciones de hidralazina en sangre y cordón umbilical.

Concentraciones de hidralazina en sangre y cordón umbilical.

Definición conceptual: Es la cantidad de fármaco encontrada en suero materno o de cordón umbilical, determinado por métodos farmacológicos y expresado en nanogramos sobre mililitro.

Definición operacional: Para fines de este estudio se determinó la concentración de hidralazina en cuatro tiempos (tiempo 0, 30 minutos, 60 minutos y 2 horas pos-administración de una dosis única de 50mg de hidralazina via oral), así como la concentración de hidralazina en sangre de cordón umbilical. Unidad de medida ng/ml.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua. cuantificación en ng/ml de suero.

Dosis.

Definición conceptual: Es la cantidad de fármaco que introducimos a un organismo con el objeto de producir un efecto.

Definición operacional: En este estudio se utilizó una dosis total de 50mg de hidralazina vía oral única a partir de la cual se tomó el tiempo cero para medición de las concentraciones plasmáticas sucesivas y periódicas.

Dosis de mantenimiento ó sostén.

Definición conceptual : Es la cantidad de medicamento necesaria para mantener el efecto terapéutico.

Definición operacional : Para fines de este estudio esta dosis no fue administrada con hidralazina, ocupamos otros antihipertensivos para no afectar la concentración de la misma con dosis sucesivas.

Dosis usual.

Definición conceptual: Es la cantidad de fármaco necesario para producir un efecto farmacológico en el 80% de una población y es la aconsejada por la empresa farmacéutica que la produce.

Definición operacional: Este estudio se apegó a lo ya referido por la literatura, ocupamos la dosis de hidralazina via oral ya estandarizada por los laboratorios que la fabrican en presentación de 10mg por tableta.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua. Dosis cuantificada en mg.

Hipertensión Arterial Sistémica Crónica.

Definición conceptual: Estado hipertensivo independiente del embarazo, ya sea que preexista , coexista o continúe posterior al evento grávido. Por lo tanto puede presentarse desde el inicio del embarazo. Se caracteriza por la elevación de las cifras tensionales igual o arriba de 140 mmHg para la sistólica e igual o mayor a 90 mmHg para la diastólica.

Definición operacional: En nuestro estudio nos basamos en lo ya reportado en el expediente como antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica, que por definición existe previamente al estado grávido. Se integró diagnóstico con el antecedente aportado por la misma paciente de padecer previo a su estado

grávido actual hipertensión arterial sistémica crónica sin daño renal comprobado por pruebas de función renal dentro de límites normales, es decir , <300mg/dlt en 24hrs de recolección de orina.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente o ausente.

Preeclampsia severa.

Definición conceptual : Estado hipertensivo del embarazo posterior a las 20 semanas de gestación acompañado de proteinuria mayor de 2000gramos en 24horas y con cifras tensionales iguales o mayores de 160mmHg en la sistólica y/0 iguales o mayores a 110mmHg en la diastólica, después de las 20 semanas de gestación o con algún criterio de severidad + proteinuria..

Definición operacional: Se diagnosticó para fines de este estudio en base a las cifras tensionales ya descritas más cuadro clínico característico con epigastralgia, cefalea intensa, datos de restricción del crecimiento en el recién nacido, oliguria o anuria proteinuria, creatinina mayor de 1.2mg/dlt, o bien elevación de transaminasas 2 desviaciones estándar por arriba de la media más proteinuria en 24hrs mayor de 2000gramos, en su defecto con labstix en orina de ++.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente o ausente

Hipertensión Gestacional.

Definición conceptual: Es la elevación de las cifras tensionales durante el embarazo , posterior a la semana 20 de gestación o bien que persistan elevadas en el puerperio y que posteriormente se normalicen, con tensión arterial sistólica

igual o por arriba de 140mmHg y diastólica igual o por arriba de 90mmHg; sin la presencia de proteinuria.

Definición operacional: Para fines de este estudio se consideró a la embarazada del tercer trimestre de gestación con cifras tensionales iguales o por arriba de 140/90mmHg sin contar con proteinuria. Independientemente sin ameritaba manejo farmacológico o no, por descontrol hipertensivo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente o ausente

Presión arterial.

Definición conceptual.- Es el resultado clínico y objetivo de la presión que ejerce la sangre sobre las arterias. Cuantificada desde el primero al quinto ruido de Korotkoff, registrando en el primer ruido la tensión arterial sistólica y en el último la diastólica.

Definición operacional.- En este estudio se determinaron las presiones arteriales sistólica y diastólica antes de la dosis única de hidralazina y una hora posterior a su administración. Llamando a las primeras tensiones arteriales iniciales y a las segundas finales. Medidas en milímetros de mercurio.

Tipo de variable: Ordinal.

Escala de medición: Continua, se mide en milímetros de mercurio (mmHg).

Pruebas de función renal.

Definición conceptual.- Es la toma de muestra de suero al término de la recolección de orina y de la recolección de orina por un lapso que puede ir desde 18 hasta 24hrs, donde se obtienen datos en relación a la función renal en base a la cifra sérica de creatinina, la depuración de creatinina y la proteinuria en 24hrs.

Definición operacional.-Para fines de este estudio se consideró como valor normal de creatinina sérica $<1.0\text{mg/d}$, depuración de creatinina por arriba de 80ml/min , y proteinuria en 18 ó 24hrs $<300\text{mg/d}$.

Tipo de variable: Ordinal.

Escala de medición: Continua, se mide en miligramos por decilitro para describir el total de proteínas urinarias en 24horas de recolección.

Pruebas de función hepática.

Definición conceptual.-Son el resultado de la toma sérica de una muestra de suero que debe ser protegida de la luz, a partir de la cual se determinan las cifras de transaminasas hepáticas (glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética) , bilirrubina indirecta y directa así como total y fosfatasa alcalina.

Definición operacional.-Para fines de este trabajo y de acuerdo a lo reportado en la literatura y las guías internacionales, se consideraron de importancia los valores de ambas transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y glutámico oxalacética (TGO) en valores arriba de 2 desviaciones estándar de la media o bien valores iguales o por arriba de 60UI/d para la primera y por arriba o iguales a 70UI/dl para la segunda.

Tipo de variable: Ordinal.

Escala de medición: Continua, se miden en Unidades Internacionales por decilitro.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Al momento de realizar las tomas séricas en los horarios ya establecidos se fue llenando a la par un registro con los datos básicos de cada paciente y los horarios de toma de cada muestra.

Los datos de los expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se capturaron en una hoja de Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS versión 10, las características demográficas de la población se caracterizaron con estadística descriptiva.

Se utilizó t pareada para analizar los resultados de cambios en la tensión arterial.

CAPÍTULO NO.3

RESULTADOS

Resultados demográficos y antecedentes personales .-

Todas las pacientes incluidas, en total 13, son pacientes en edad reproductiva, con edades que oscilan entre los 17 y 41 años.(Tabla 1, Gráfico 1-a). Con embarazos correspondientes al tercer trimestre, que oscilaron entre las 27 y 39 semanas de edad gestacional (Ver Tabla 2).

Todas ameritaron manejo antihipertensivo con hidralazina por descontrol de cifras tensionales, con una dosis de 50mg de hidralazina via oral, única, ingresando con una tensión arterial sistólica promedio de 158.3 mmHg de y diastólica promedio de 97.15mmHg.

Seis pacientes eran originarias del Distrito Federal y 5 residentes del Distrito Federal, el resto fueron foráneas.

Cuatro de las pacientes tenían un estado civil como solteras, el resto se encontraron en unión libre o casadas.

Doce pacientes se encontraron ser grupo sanguíneo 0 Rh positivo. Una se encontró A Rh positivo.

De las 14 pacientes estudiadas una fue excluida porque no quiso seguir participando en el estudio, por lo que en total se analizaron 13 pacientes; 1 de ellas fue diagnosticada como hipertensión gestacional de comportamiento severo que ameritó manejo con hidralazina, 2 con preeclampsia leve, 1 preeclampsia agregada a hipertensión arterial sistémica crónica y el resto como preeclampsia

severa. La paciente con hipertensión arterial sistémica crónica tenía una evolución menor de 5 años desde el diagnóstico. Una paciente es portadora de lupus eritematoso sistémico.

Como enfermedades concomitantes se encontró a una embarazada con diabetes gestacional no clasificable otra de ellas con diabetes mellitus 2B, 3 pacientes son consideradas como portadoras de edad materna de riesgo, una paciente es epiléptica, una de ellas padecía de un pseudotumor cerebro, otra tenía síndrome de Sjögren, una portadora de lupus eritematoso sistémico.

Sólo 1 de las 13 pacientes se encontraba en manejo terapéutico con alfametildopa.

Una de las pacientes se encontró con toxicomanías, tabaquismo y alcoholismo positivos, el resto negaron el uso de este tipo de sustancias.

Resultados de los análisis farmacológicos encontrados en el monitoreo de concentraciones séricas de hidralazina.-

Las concentraciones de hidralazina en sangre materna alcanzadas después de una sola dosis oral de 50 mg de clorhidrato de hidralazina oscilaron a los 30 min posdosis entre 6 y 8 ng/ml, alcanzando concentraciones más altas a la hora posdosis entre 11 y 19 ng/ml, posteriormente los niveles disminuyeron en un promedio de 9.52 ng/ml a las 2 horas posdosis (Fig. 4 y Cuadro 1).

Las concentración promedio de hidralazina en cordón umbilical fue de 2.76 ng/ml, obteniendo un Índice de Transferencia placentario de 0.18 (Fig.4 , Cuadro 1). La velocidad de eliminación de hidralazina encontrada en estas pacientes fue

rápida, el valor de la vida media de eliminación obtenida de los concentraciones máximas y concentraciones en declive fue de 1.57 horas.

Las presiones arterial tanto sistólica como diastólica disminuyeron en forma significativa a la hora posdosis de hidralazina; 158 ± 8.9 y 141.3 ± 12.0 mmHg presión sistólica pre y posdosis respectivamente ($p=0.00042$), 97.15 ± 8.8 y 81.9 ± 11.6 mmHg presión diastólica pre y posdosis respectivamente. Tabla . No se observó correlación entre las concentraciones de hidralazina y las presiones arteriales obtenidas una hora posdosis. (Fig.5 y 6)

Cuadro 1. Concentración de hidralazina en sangre materna y cordón umbilical

	Cp _(0.5 hrs) ng/ml	Cp _(1.0 hrs) ng/ml	Cp _(2.0 hr) ng/ml	C.U. ng/ml	IT
X	7.5	14.83	9.52	2.76	0.18
DS	0.75	2.76	2.24	2.76	

Cp_() = concentración sérica (horas post dosis)

C.U. = cordón umbilical.

X= Promedio

DS= Desviación estándar.

IT = Índice de transferencia madre/feto $IT = Cp(\text{cordón})/Cp(\text{madre})$

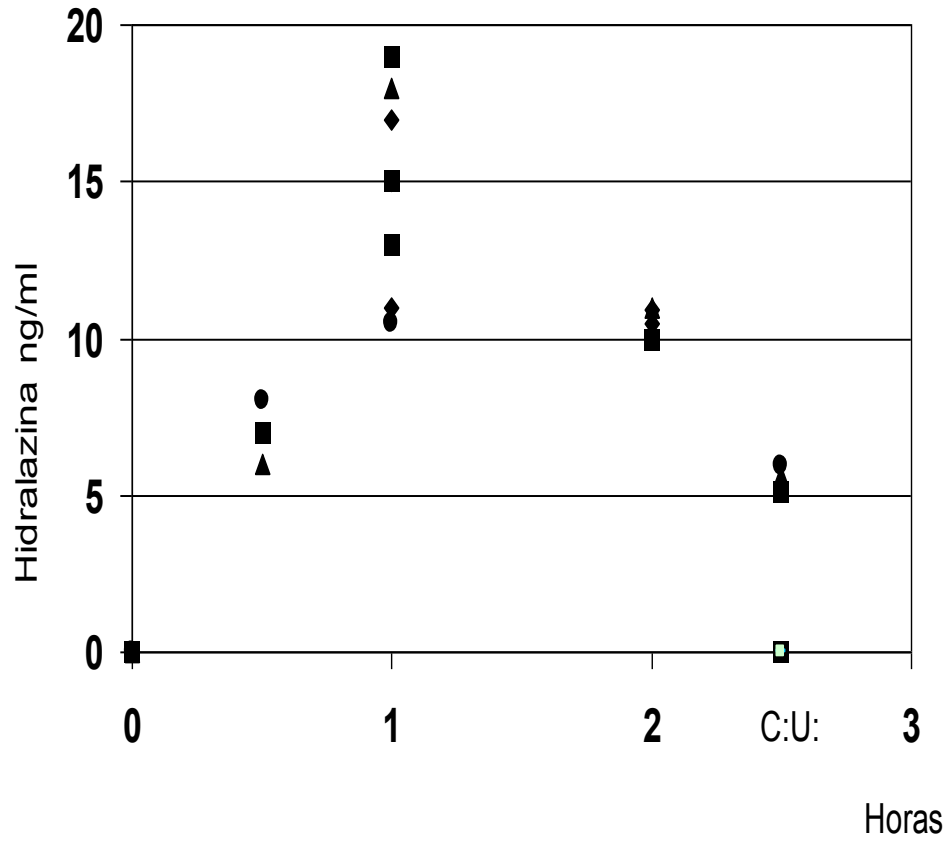


Fig. 4 Concentraciones séricas de hidralazina en mujeres con Preeclampsia en sus diferentes modalidades o hipertensión arterial Sistémica crónica , después de una dosis oral de 50 mg.

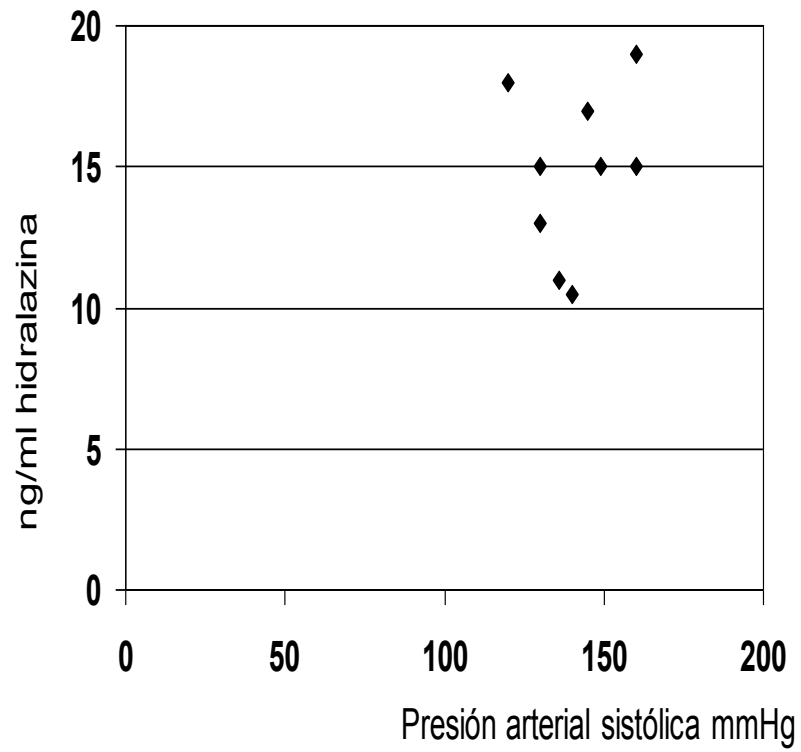


Fig 5. Relación de concentraciones plasmáticas de hidralazina con la presión arterial sistólica 1 hora posdosis.

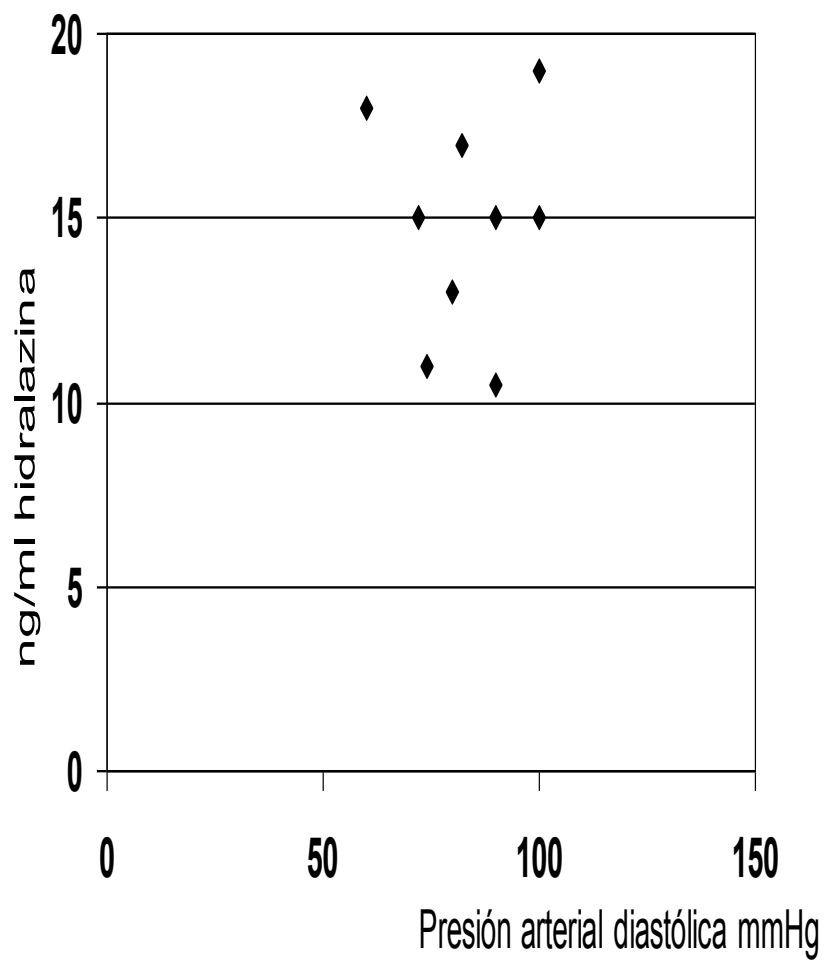


Fig 6. Relación de concentraciones plasmáticas de hidralazina con la presión arterial diastólica 1 hora posdosis.

La mayor parte de los embarazos estudiados tuvieron una edad gestacional pretérmino como se ilustra en la Tabla 3. Registrándose el embarazo más temprano a las 27 semanas de gestación y el de mayor edad gestacional de 39 semanas de gestación.

A nivel hematológico la mayor parte de las muestras se encontraron dentro de rangos normales, sin casos de anemia; se presentó un caso con trombocitopenia (33,000 plaquetas por decilitro) secundaria a actividad lúpica .(Tabla 4). Tampoco hubo anormalidades significativas en los niveles de transaminasas, ni de ácido úrico ni creatinina. Con ello infiriendo funciones hepática y renal dentro de parámetros normales (Tabla 5).

Los valores de proteinuria son variados dado el espectro diverso de trastornos hipertensivos del embarazo con los cuales cursaron las pacientes en este estudio, y a la vez esperados en tales cifras por los diagnósticos de cada una de ellas. Ninguno rebasó los 5 gramos de proteinuria en 24 horas.(Tablas 6 y 7).

La hidralazina en este estudio no tuvo repercusiones desfavorables en el recién nacido, no obstante la demostración de paso transplacentario de la misma en 4 de las siete muestras obtenidas de cordón umbilical y de que la mayor parte de los recién nacidos entran en la categoría de pretérmino (11 de 13) con mayor riesgo de presentar puntuaciones de Apgar bajas, señalando una porción importante de pretérminos tardíos (6 de 11) . La calificación de Apgar media al minuto y cinco minutos fue de 7 y 9 respectivamente. Sin encontrarse en ningún caso criterios de asfixia neonatal, tal como se muestra en la tabla No.8. A diferencia de lo encontrado en los artículos mencionados al principio de este escrito donde reportan calificaciones de Apgar menores de 7, como un efecto negativo del uso de este medicamento durante el embarazo.

En la tabla No.9, se puede observar el registro de tensión arterial (T.A.) sistólica y diastólica iniciales (previas a la administración de la hidralazina via oral) y las

finales que se refieren a la T.A. sistólica y diastólica tomada 1 hora posterior a la administración de la hidralazina. Donde se observa una T.A. sistólica media de 158.3 mmHg para la administración del medicamento via oral que desciende a 141.31 mmHg (17 mmHg menor) a la hora; y una diferencial de 16mmHg con respecto a la T.A. diastólica inicial y final medidas. Se realizó un análisis de t pareada para demostrar las diferencias de tensiones arteriales antes y después de la administración de hidralazina encontrándose diferencias significativas , $p= .000041$ y $p= .000123$ para TA sistólica y diastólica respectivamente.

Únicamente en dos casos las pacientes ameritaron el uso de un antihipertensivo de apoyo para el control de la T.A. por hidralazina, en ambos casos se administró nifedipino como segundo antihipertensivo.

PRESENTACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla No.1
Edad de la paciente

	Frecuen cia	Porcent aje
17	1	7.7
23	2	15.4
26	1	7.7
28	2	15.4
31	1	7.7
32	1	7.7
34	2	15.4
36	1	7.7
38	1	7.7
41	1	7.7
Total	13	100.0

RANGOS DE EDAD.-

15-20:1 paciente

20-25:2 pacientes

25-30 años:3 pacientes

30-35 años:4 pacientes

35-40 años:3 pacientes

Gráfico No. 1-a

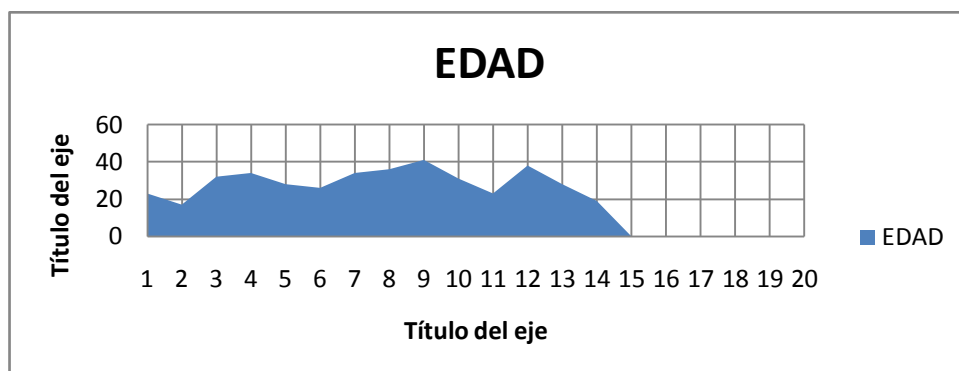


Tabla No.2

Edad Gestacional Embarazo Actual

Número de paciente	Fre- cuencia	Porcen taje	
1	27.0	1	7.7
2	29.4	1	7.7
3	30.0	1	7.7
4	30.3	1	7.7
5	33.6	1	7.7
6	34.0	1	7.7
7	34.2	1	7.7
8	35.1	1	7.7
9	35.3	1	7.7
10	36.0	1	7.7
11	37.5	1	7.7
12	38.1	1	7.7
13	39.0	1	7.7
Total	13	100.0	

Gráfico No.1-b
Distribución por semanas de gestación.

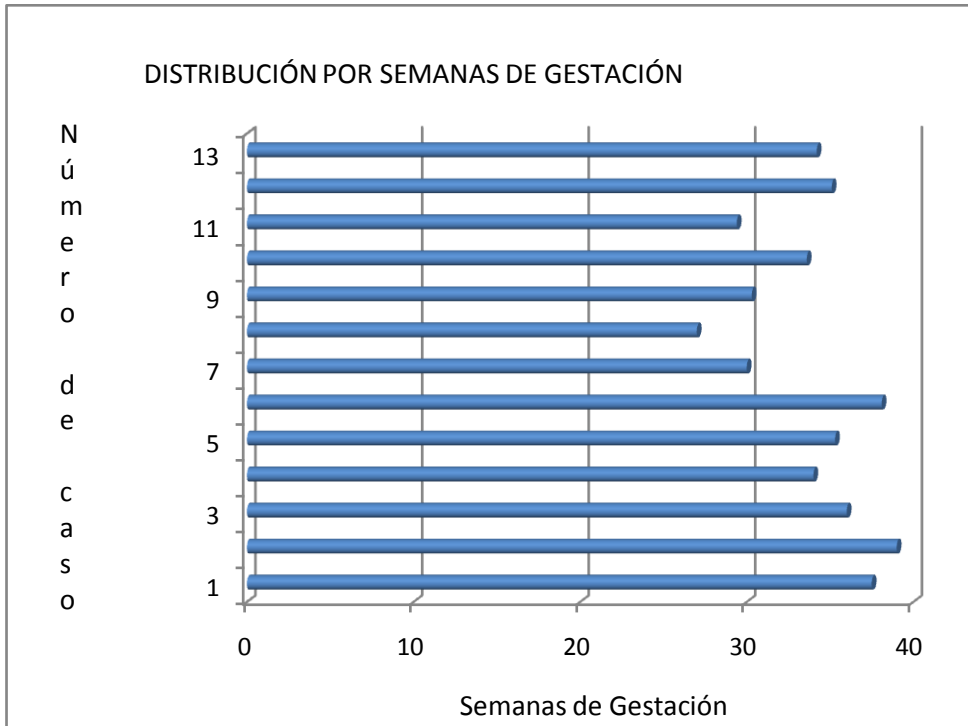


Tabla No.3

Media, mediana, moda y desviación estándar de la edad de la paciente y semanas de gestación.

	Edad de la paciente	Semanas de Gestación
Total de pacientes	13	13
Media	30.08	33.81
Mediana	31.00	34.20
Moda	23 ^a	27 ^a
Desviación estándar	6.763	3.658
Mínimo	17	27
Máximo	41	39

a. Existen múltiples modas.El valor mínimo es el que se muestra.

Tabla No.4

Media, mediana, moda, desviación estándar de la concentración de hemoglobina, hematocrito y plaquetas de las pacientes durante evento agudo de enfermedad hipertensiva asociada con el embarazo.

	Hemoglobina sérica (g/dl)	Hematocrito (%)	Plaquetas
Total de pacientes	13	13	13
Media	12.85	37.29	170384.6
Mediana	13.00	37.80	176000.0
Moda	13	31 ^a	182000
Desviación Estándar	1.379	3.698	64178.83
Mínimo	10	31	33000
Máximo	15	45	276000

a. Existen múltiples modas.El valor mínimo es el mostrado.

Tabla No.5

Niveles de transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, así como de ácido úrico y creatinina sérica durante evento agudo.

	Transamina sa Glutamico Oxalacética	Transamina sa Glutámico Pirúvica	Ácido Úrico sérico	Creatinina sérica
Total de pacientes	13	13	13	13
Media	24.62	20.69	5.31	.64
Mediana	25.00	14.00	5.00	.63
Moda	25	10	5	1
Desviación Estándar	6.947	20.690	1.018	.087
Mínimo	16	10	4	0
Máximo	37	87	7	1

Tabla No.6
Proteinuria en orina de 24
horas.

Total de Pacientes	12*
Media	855.13
Mediana	357.60
Moda	312
Desviación Estándar	902.531
Mínimo	197
Máximo	3300

*Dos pacientes contaron con la misma cifra de proteinuria en orina de 24h.
Y una de ellas no contó con esta prueba.

Tabla No.7

Número de caso	Frecuencia	Porcentaje
1.-197	1	3.3
2.-260	1	3.3
3 y4.- 312	2	6.7
5.-354	1	3.3
6.-356	1	3.3
7.-359	1	3.3
8.-2715	1	3.3
9.-1200	1	3.3
10.- 1353	1	3.3
11.- 1543	1	3.3
12.- 3300	1	3.3
Total	12	40.0
Total	30	100.0

Tabla No.8
Calificación de Apgar al minuto y 5
minutos. Media, mediana, mode y
desviación estándar.

	Apgar al Minuto	Apgar a los 5 Minutos
Total de pacientes	13	13
Media	7.6154	9.0000
Mediana	8.0000	9.0000
Moda	8.00	9.00
Desviación Estándar	.86972	.00000
Mínimo	6.00	9.00
Máximo	9.00	9.00

Tabla No.9
Registro de las tensiones arteriales sistólicas y
diastólicas antes y después de la administración de
hidralazina.

Tensión arterial.	Total de pacientes	Mínima	Máxima	Media	Desviación Estándar
T.A. Sistólica Inicial*	13	140.00	170.00	158.3077	8.91987
T.A. Diastólica inicia+	13	79.00	110.00	97.1538	8.85858
T.A.Sistólica final*	13	120	160	141.31	12.030
T.A.Diastólica fina+	13	60	100	81.92	11.608

(T.A.) = La tensión arterial sistólica y diastólica inicial se refieren a la T.A. previa a la administración de hidralazina y las finales a la obtenida 1 hora después de la administración del medicamento.

* p= .000041 (t pareada)

+p= .000123 (t pareada)

Gráfico No.2

Registro de T.A. sistólica y diastólica inicial y final a la administración de la hidralazina via oral.

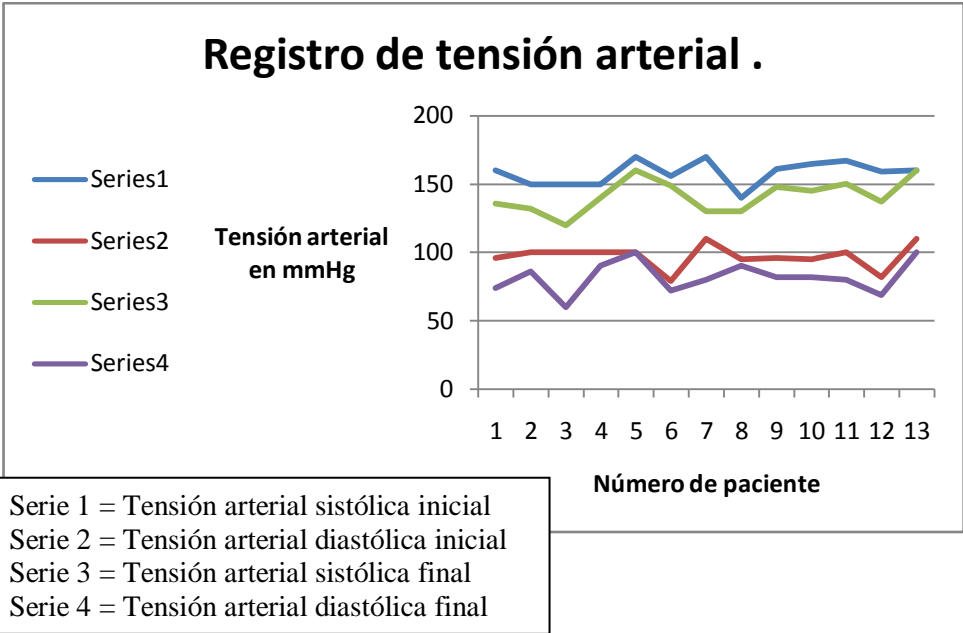


Tabla No.10

Peso y talla de los recién nacidos.

	Peso del Recién Nacido*	Talla del Recién Nacido**
Total de pacientes	13	13
Media	2220.4615	44.9231
Mediana	2370.0000	46.0000
Moda	2765.00	37.00 ^a
Desviación Estándar	668.52295	4.40571
Mínimo	1035.00	37.00
Máximo	3120.00	50.00

a.Existen multiples valores para la moda.Se muestra el valor mínimo.

*El peso del recién nacido es medido en gramos.

** La talla del recién nacido es medida en centímetros.

CAPÍTULO NO.4

DISCUSIÓN

En este trabajo se demuestra que la hidralazina continua siendo un medicamento efectivo para el tratamiento de las pacientes embarazadas con alteraciones hipertensivas de primera línea sin efectos maternos ni fetales adversos significativos.

Aún cuando la muestra es pequeña dado que es un estudio de monitoreo sérico de las concentraciones de hidralazina en sangre, la población incluida es representativa de la población manejada en el Instituto Nacional de Perinatología, así como del manejo diagnóstico y terapéutico que por lo general es empleado para el manejo de estas pacientes, acorde con lo referido en las Normas de Perinatología y en la literatura general.

Algo interesante de recalcar es que el efecto clínico hipotensor coincide con el ascenso de la concentración plasmática de la hidralazina obtenida en la curva de monitoreo a la hora y dos horas, con un descenso promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica alrededor de 17mmHg a la hora de su administración via oral.

La terapéutica señala la administración de hidralazina intravenosa en casos agudos, no obstante en este estudio de 13 pacientes encontramos que el manejo con una dosis de 50mg via oral de hidralazina controla bien la presión arterial sin efectos adversos maternos ni fetales, y con un total de 2 casos refractarios a este manejo (14.28%) que ameritaron rescate con nifedipino para el control de la T.A. Sin embargo no podemos emitir recomendaciones a este respecto dado que la muestra de pacientes es pequeña.

Otro aspecto que podríamos considerar con respecto a este estudio, es que desconocemos en que tipo de acetiladores se encuentran nuestras pacientes, esta limitante de este estudio, que se podría resolver si se realiza un estudio farmacocinética.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

1.-La hidralazina continua siendo un fármaco eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes embarazadas del tercer trimestre con cuadros de preeclampsia o hipertensión arterial sistémica crónica encontrándose en este estudio reducción en cifras tensionales estadísticamente significativas.

2.- La hidralazina sí se transporta a través de la placenta, sin encontrarse repercusión perinatal significativa.

PROPUESTAS PARA LA INVESTIGACIÓN.-

El problema de la investigación a profundidad es encontrar nuevos paradigmas. Este estudio tiene una propuesta original en cuanto a la carencia de publicaciones a este respecto, y podría considerarse un estudio piloto para llevar a cabo una investigación más amplia de la curva farmacocinética de la hidralazina en esta población de estudio y compararla con la descrita para la población que no está en estado grávido.

En este sentido la literatura actual reporta sistemas de farmacovigilancia de todos y cada uno de los fármacos administrados a los pacientes en un centro hospitalario. Al respecto para la hidralazina se han descrito efectos adversos que van desde leves en severidad hasta graves, ya sea con su uso a corto o a largo plazo (incluso de 2-10días); dentro de los descritos se encuentran desde casos de hipotensión, taquicardia refleja, un síndrome semejante al lupus, granulomas transitorios, hepatitis aguda con necrosis hepática, colangitis y reportes de caso de colestasis hepática⁽³¹⁾.

Al menos en el grupo estudiado para esta tesis no registramos ningún efecto adverso materno ni tampoco bajas reservas fetales que ameritaran cesárea de

urgencia. Sin embargo sería útil llevar un sistema de cuestionario aplicado a cada paciente y registro de las mismas para detectar que incidencia tenemos de estos efectos adversos descritos ampliamente en la literatura (farmacovigilancia) y que son objeto de crítica para continuar el uso de la hidralazina como primer agente antihipertensivo en embarazadas con preeclampsia severa.

CAPÍTULO NO.5

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Emilien G, Van Meurs W, Maloteaux J-M “ The dose-response relationship in Phase I clinical trials And beyond : use , meaning , an assessment “ Pharma and Therapeutics 2000 ; 88 : 30-58.
2. Bei X, Makris A, Thornton C , et.al.” Antihypertensive drugs clonidine, diazoxide , hydralazine and Furosemide regulate the production of cytokines by placentas and peripheral blood mononuclear cellsIn normal pregnancy” J Hypertens 2006 ; 24 :915-22.
3. Knowles H , Tian Y , Mole D, et.al.”Novel Mechanism of Action for Hidralazine. Induction of Hypoxia Inducible Factor -1 alfa , Vascular Endothelial Growth Factor , and Angiogenesis by Inhibition of Prolyl-Hidroxylases” Circ Res , 2004 ; 95 : 162- 169.
4. Loufrani L y Henrion D “Vasodilator treatment with hydralazine increases blood flow in mdx mice resistance arteries without vascular wall remodeling or endothelium function improvement” J Hypertens 2005; 23 :1855-60.
5. Hernández M , Fernández L y Modamio C.”Desarrollo y tendencias recientes en farmacocinética clínica” Farm Hosp 1998 ; 23 : 197-204.
6. Magee L, Cham C , Waterman E, et.al.”Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta –analysis “ BMJ 2008 ; 327 : 8-10.

7. Xu B, Markris A, Thornton C, et.al."Antihypertensive drugs clonidine, diazoxide , hydralazine and furosemide regulate the production of cytokines by placentas and peripheral blood mononuclear cells in Normal pregnancy" J Hypertens 2006 ; 24 :915-922.
8. Birnbach D "The vasodilatory Effects of Hydralazine, Nicardipine, Nitroglycerin and Fenoldopam in The Human Umbilical Artery" Anesth Analg 2003 ; 96 : 539-44.
9. Cunningham FG, Lindheimer MD "Hypertension in pregnancy" N Engl J Med 1992 ; 328 : 927-32.
10. Leier CV , Desch CE , Magorien RD, et.al." Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects : comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure" Am J Cardiol 1980 ; 46 : 1039-1044.
11. Spokar E, Folco G , Quilley J , et.al."Endothelial Mechanism in the Vascular Action of Hydralazine" Hyper 1983 ; 107 :1-5.
12. Machado J, Gómez J , Betancor G , et.al."Hydralazine Reduces the Quantal Size of Secretory Events by Displacement of Catecholamines From Adrenomedullary Chromaffin Secretory Vesicles" Circ Res 2002; 91 :830-836.
13. Shepherd A, McNay J, Ludden T, et.al."Plasma Concentration and Acetylator Phenotype Determine Response to Oral Hydralazine" Hypertension 1981; 3: 580-585.

14. Magee K y Bawdon R .”Ex vivo human placental transfer and the vasoactive properties of hydralazine”Am J Obstet Gynecol 1999; 182 : 167-169.
15. Duley L, Henderson-Smart D y Meher S “ Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy” The Cochrane Collaboration.
16. Hennessy A, Thornton C, Makris A,et.al.”A randomized comparison of hydralazine and mini-bolus diazoxide for hypertensive emergencies in pregnancy: The PIVOT trial “ The Royal Austral and New Zealand College of Obstet and Gynecol 2007 ; 47 : 279-285.
17. Carroll J, King J y Cohen J.”Hydralazine as antihypertensive therapy in obesity-related hypertension”International Journal of Obesity 2004; 28 : 384-390.
18. Machado J, Gómez J , Betancor G,et.al.”Hydralzine Reduces the Quantal Size of Secretory Events by Displacement of Catecholamines From Adrenomedullary Chromaffin Secretory Vesicles” Circ Res 2002; 91:830-836.
19. Hassan A, Hammad R, Cucco R, et.al.” Hydralazine-Induced Cholestatic Hepatitis” American Journal of Therapeutics 2009; 0:1-3.
20. Liu C, Balanos G, Fatemian M,et.al.” Effects of hydralazine on the pulmonary vasculature and respiratory control in humans” Exp Physiol 2007 ; 93.1 :104-114.

21. Shahnaz B y Shahabi N "Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia" *Acta Obstet Gynecol* 2002; 81 : 25-30.
22. Sato N, Tanaka K, Szlam F, et al. "The Vasodilatory Effects of Hydralazine, Nicardipine, Nitroglycerin, and Fenoldopam in the Human Umbilical Artery" *Anesth Analg* 2003;96: 539-44.
23. Hamann K, Nehrt G, Ouyang H, et al. "Hydralazine inhibits compression and acrolein-mediated injuries in ex vivo spinal cord" *J Neurochem* 2008; 104: 708-718.

Libros

- 1-a Goodman and Gilman "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 9na ed. Estados Unidos: Ed. McGraw Hill-Interamericana; 1996 pp. 850-852.
- 2-a Hernández P. J. y Estrada A. A. "Medicina Crítica y Terapia Intensiva en Obstetricia" 1ra ed. México Ed. Editores Mexicanos; 2006 pp.
- 3-a Uriarte B. V. y Trejo Flores C.S.S. "Farmacología Clínica" Ed. Trillas; pp. 30-33 y 323-324.

CAPÍTULO NO.6

ANEXOS

ANEXO NO.1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Protocolo: _____
Nombre de la paciente: _____
Número de Expediente: _____
Diagnóstico: _____
Edad: _____
Semanas de Embarazo: _____ Hora de nacimiento: _____
Fecha de Última Menstruación: _____
Gestas: _____ Paras: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____
Peso Ideal: __ Talla: _____
Fecha: _____
Hidralazina Dosis: _____
Hora de Administración: _____
Tensión arterial sistólica y diastólica en mmHg predosis: _____
Tensión arterial sistólica y diastólica en mmHg posdosis: _____

Concentraciones plasmáticas de Hidralazina

TIEMPO	CONCENTRACIÓN ng/ml
Cero	Cp (0)
30minutos	Cp(30)
60minutos	Cp(60)
120minutos	Cp(120)
Cordón Umbilical	C.U.

CAPÍTULO NO.7

CURRICULUM VITAE DEL TESISISTA.

Nombre: Dra. Adriana Ramírez Rodiles.

Edad: 30 años.

Nacionalidad: Mexicana.

Dirección: Avenida de las Aves No. 202 Col. Villas de Pachuca , Pachuca de Soto Hidalgo. CP 42083.

E-mail : addyscrivelly79@yahoo.com

FORMACIÓN PREVIA:

Primer año de residencia en Cirugía General : Hospital Gaudencio González Garza en el Centro Médico La Raza IMSS

Médico-Cirujano : Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Internado Pre-grado : Centro Médico A.B.C.

Médico Rural : Unidad Médico-Rural del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Realizando el cuarto año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, avalado por la Universidad Autónoma de México.