



HOSPITAL DE LA MUJER

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**HOSPITAL DE LA MUJER**

**Estudio comparativo:**

**Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el  
manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la  
unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DR. TOMÁS ALEJANDRO QUÉ PATIÑO

ASESOR: M.C. GILBERTO ARIAS HERNANDEZ

México DF. Agosto 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

---

DR. JOSE DE JESUS PRADO ALCAZAR  
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

DR. ESTEBAN GARCIA RODRIGUEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

---

M.C.I.C. GILBERTO ARIAS HERNANDEZ  
ASESOR MÉDICO Y METODOLÓGICO

*DEDICATORIA*

*A Dios, por darme vida, llena de salud, amor y prosperidad, haciéndome vivir su plan: trascender.*

*A mi madre, por educarme y hacerme un hombre de bien, con perspectiva, enseñándome a ver el mundo desde un punto de vista espiritual, en el que para Dios nada es imposible.*

*A mi padre, por el apoyo incondicional, inculcándome el humanismo, y a saber que los límites terrenales los coloca uno mismo, dándole valor a cada día con una enseñanza distinta.*

## **INDICE**

I. INTRODUCCION	5
II. MARCO TEORICO	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV. JUSTIFICACION	19
V. OBJETIVOS	20
VI. HIPOTESIS	21
VII. MATERIAL Y METODOS	22
VIII. RESULTADOS	24
IX. DISCUSIÓN	32
X. CONCLUSION	34
XI. BIBLIOGRAFIA	36
XII. ANEXOS	38

## **INTRODUCCIÓN**

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo son la mayor causa de morbimortalidad materna en México y el mundo. En un análisis de 35 00 muertes maternas, éstos, fueron la segunda causa de muerte materna, y en países en vías de desarrollo como América latina constituye la principal causa de defunción, siendo responsable de alrededor del 25% de las muertes<sup>1,5</sup>.

El aumento de la presión arterial puede presentarse antes, durante o después del nacimiento. En cualquier momento se pueden presentar complicaciones graves, las cuales ponen en riesgo la vida de la paciente. Por esta razón, tener un adecuado tratamiento antihipertensivo durante el embarazo y el puerperio es de gran importancia<sup>4</sup>.

Los datos disponibles en la literatura médica se han centrado principalmente en el manejo prenatal de estas pacientes. La extensa mayoría de los estudios acerca de los trastornos hipertensivos en el embarazo no incluye los pacientes que fueron tratadas durante el puerperio.

Tres antihipertensivos utilizados como tratamiento inicial en nuestra unidad son el nifedipino, prazosin y propranolol. La forma en la cual se escoge alguno es casi siempre a criterio del médico tratante, o se basan en recomendaciones de otros especialistas en medicina interna, medicina crítica y cardiólogos, generalmente iniciando el tratamiento con nifedipino, y posteriormente agregando como coadyuvante alguno de los otros dos, precisamente porque no existe hasta el momento un medicamento de elección como segundo agente antihipertensivo o simplemente no se han determinado con exactitud los criterios para elegir alguno.

En este estudio se pretende encontrar datos que nos ayuden a determinar que combinación de fármacos antihipertensivos tiene ventaja sobre el otro haciendo un análisis retrospectivo en pacientes que fueron manejadas en la unidad de cuidados intensivos del adulto de ésta institución.

## **MARCO TEORICO**

### **Generalidades**

Los trastornos hipertensivos del embarazo son reconocidos como la complicación médica más frecuente asociada al embarazo. Se presenta en aproximadamente el 10% de las gestaciones. El término de trastornos hipertensivos representa a cualquiera de las siguientes entidades: Preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y la preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica, que más adelante se describen. El espectro clínico de la enfermedad es heterogéneo, varía desde síntomas clínicos de mínima significancia hasta el desarrollo de falla orgánica múltiple<sup>2</sup>.

La importancia del conocimiento y adecuado manejo de la enfermedad radica en que se calcula que anualmente mueren en el mundo 50 000 mujeres por preeclampsia; así como que es un factor de riesgo importante para el desarrollo posterior de enfermedades cardiovasculares y mortalidad asociada<sup>3</sup>.

### **Definición**

Se define hipertensión en el embarazo cuando se tiene una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm Hg o una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mm Hg, en una paciente gestante independientemente de la edad gestacional y hasta 6 semanas posterior al nacimiento. Estas cifras deben ser confirmadas de manera repetida después de encontrarse la paciente en reposo mínimo 5 minutos o durante un seguimiento horario durante 24 horas hospitalariamente. El hallazgo de dos registros iguales o superiores a estos límites con un lapso de diferencia de tiempo entre 4 y 6 horas, confirma el diagnóstico<sup>2,6</sup>.

### **Incidencia**

Su incidencia a nivel mundial se estima en 10% de las embarazadas y representa 25% de las causas de mortalidad materna y de 20 a 25% de todas las causas de mortalidad perinatal. En México, en 2010, se reportaron 992 casos que

representaron la primera causa de muerte materna. Para 2012 representaba el 23.9% de muertes maternas. Cuando no se diagnostica oportunamente, o no se atiende en forma apropiada, puede evolucionar hacia las formas más graves y a complicaciones, como el síndrome de HELLP y la eclampsia, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad materna y perinatal<sup>4-6,11</sup>.

### **Clasificación**

Según la ACOG y otras asociaciones internacionales, se clasifican los estados hipertensivos en el embarazo en cuatro categorías: 1) hipertensión arterial crónica, definida como aquella que antecedió al embarazo o apareció antes de las 20 semanas de gestación; 2) hipertensión gestacional, definida como hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación con menos de 0.3 g/dl de proteínas urinarias; 3) preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional con proteinuria significativa y/o alteración clínica o bioquímica que demuestren daño a órgano blanco; la eclampsia se incluye en esta categoría y se define como la presencia de convulsiones en mujeres embarazadas con preeclampsia; y finalmente, 4) hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada o superpuesta, es decir, hipertensión arterial crónica conocida, a la cual se le agregan durante el embarazo criterios específicos que agravan la enfermedad. Recientemente en 2013, la ACOG dio a conocer la actualización de los criterios para la clasificación de los estados hipertensivos del embarazo, en particular de la preeclampsia severa, enfatizando que no necesariamente puede existir proteinuria para su detección, indicando que el índice proteinuria/creatinina igual o mayor de 0.3, en ausencia de proteinuria significativa en orina de 24hrs (300mg/dl) sería el nuevo criterio, así mismo creatinina de 1.1mg/dl, resaltando otras manifestaciones clínicas de la enfermedad como criterios diagnósticos, como son trombopenia menor de 100 mil/ml, alteraciones de la función hepática, edema agudo de pulmón y alteraciones del SNC. Eliminando el término de preeclampsia leve, dejando solamente el término preclampsia, para no minimizar sus posibles complicaciones; y sí de llegarse a encontrar algún de los criterios clínicos o bioquímicos establecidos



que demuestren daño a órgano blanco, se le denominará preeclampsia con características de severidad<sup>3</sup>.

## **Fisiopatología**

Se considera que la preeclampsia tiene una naturaleza multifocal que está relacionada con su patogénesis, aunque el camino exacto que conduce a la preeclampsia sigue siendo pobremente definido. Sin embargo muchas ideas prometedoras se descubren cada año. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión y proteinuria que definen la preeclampsia probablemente representan la etapa tardía de una enfermedad que comienza muy temprano en el embarazo hacia finales del primer trimestre. Existen muchas teorías hasta el momento sin embargo la causa de la patología aún sigue en estudio. Lo que está claro es que todas las formas de la enfermedad se caracterizan por una interrupción de la remodelación vascular y una respuesta sistémica anti-angiogénica. A pesar de que en los últimos años se ha aclarado la fisiopatología de este proceso, los mecanismos subyacentes etiológicos son inciertos. Entre los posibles mecanismos que más se han estudiado son las alteraciones en la respuesta inmune materna. En el embarazo normal, las células del citotrofoblasto extraveloso procedentes de las vellosidades coriales de la porción fetal de la placenta, atacan y se adhieren al endometrio materno, proceso conocido como invasión intersticial. Un subconjunto de estas células del trofoblasto adquiere características endoteliales e invaden las arterias espirales maternas, a este proceso se le conoce como invasión endovascular. Al inicio del embarazo estas células del trofoblasto están unidas a las arterias espirales, pero su luz aún no está conectada, manteniendo un ambiente uterino hipóxico. Posteriormente estas células trofoblásticas reemplazan algunas de las células endoteliales de la pared de los vasos espirales alterando la complacencia de los mismos y dando paso a una fuga capilar hacia el espacio intervilloso de la placenta, permitiendo que se llene de sangre materna<sup>1-3,5,11</sup>.

En las pacientes con preeclampsia, la remodelación de las arterias espirales es incompleta, hecho que se evidencia mediante estudios de perfusión placentaria por ultrasonido doppler, así como en muestras de placentas a término. Existe una menor proporción de células del trofoblasto en las arterias espirales y las paredes de los vasos permanecen rígidas<sup>25</sup>.

Si bien la preeclampsia por definición se diagnostica después de la semana 20, incluso sus manifestaciones son un poco más tardías, esta remodelación vascular ocurre durante los dos primeros trimestres. Por lo tanto, la pobre invasión del trofoblasto es un evento temprano en la progresión de la enfermedad, aunque no se ha determinado si es la causa de la preeclampsia o es el resultado de otro problema subyacente. Se ha planteado la hipótesis de que, sin una remodelación adecuada de las arterias espiraladas, la placenta se ve privada de oxígeno y la hipoxia resultante desencadena los síntomas de la preeclampsia. Sin embargo, la mala la invasión del trofoblasto se observa también en casos de RCIU sin hipertensión, lo que sugiere que esto por sí solo no es suficiente para causar preeclampsia<sup>3,14</sup>.

Se han diseñado diferentes modelos tanto in vitro como in vivo, que se han utilizado para estudiar algunos aspectos de la preeclampsia. Los animales que tienen el sistema de placentación más similar al del ser humano son las ratas, sin embargo un modelo ideal de este tipo aún no ha sido reportado. La sobreexpresión de factores anti-angiogénicos en roedores representa otro tipo de modelo animal de preeclampsia. Los niveles aumentados en la circulación de ratas gestantes de sFLT-1 es suficiente para producir hipertensión, proteinuria y el daño renal característico de la preeclampsia. La sobreexpresión de endoglina soluble también causa aumento de la PA y proteinuria aunque no en la misma medida que la causada por la sFLT -1<sup>15</sup>.

Varios modelos experimentales se han utilizado para explorar el papel de la privación de oxígeno y la hipoxia reperusión en la fisiopatología de la preeclampsia. Nuevamente las ratas son particularmente útiles como modelo para probar esta hipótesis en donde se les reduce la presión de perfusión uterina por medio de

ligadura de las arterias ováricas. Este modelo exhibe proteinuria, hipertensión, aumento de los niveles de sFLT -1, aumento de la IL 6, reducción de los niveles de PIGF y VEGF<sup>15</sup>.

Una hipótesis es que la hipoxia no solo es resultado de la invasión trofoblástica reducida, si no que podría ser una causa de esta. Esto ha sido probado principalmente a través de modelos in vitro que permiten un control preciso de las concentraciones locales de oxígeno permitiendo examinar el efecto de la hipoxia y la lesión por hipoxia-reperfusión sobre la diferenciación del trofoblasto extraveloso y sobre la invasión. Finalmente, existen varias líneas de evidencia que apoyan un papel de la respuesta inmune materna en el desarrollo de preeclampsia. En primer lugar, varios factores inmunes maternos aumentan el riesgo de padecer preeclampsia, incluyendo enfermedades autoinmunes preexistentes. En segundo lugar, la primipaternidad es otro factor de riesgo para adquirir la enfermedad, lo que sugiere la respuesta a antígenos paternos juego un papel importante. Esta hipótesis esta soportada por la habilidad del plasma seminal para suprimir la respuesta del receptor materno al antígeno paterno. Por último, en mujeres con preeclampsia se ha observado un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias y disminución de la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10<sup>25</sup>.

## **Diagnóstico**

Los desórdenes hipertensivos se pueden encontrar en cualquier momento de la gestación y hasta 6 semanas después del nacimiento. La hipertensión en el puerperio representaría una continuación de un trastorno hipertensivo prenatal (independientemente del tipo) o la aparición de un nuevo trastorno hipertensivo después del parto. Determinantes de la aparición de hipertensión en el puerperio<sup>1,7</sup>:

- Paciente que desarrolló preeclampsia o hipertensión gestacional y continúa hipertensa.
- Hipertensa crónica que desarrolló o no preeclampsia sobreagregada.

- Hipertensión que se presenta por primera vez en el puerperio

La hipertensión posparto tardía (preeclampsia posparto tardía) se define como presión arterial de 140/90 mmHg o más que suele presentarse en las siguientes 48 hrs y hasta seis semanas posteriores al parto<sup>4</sup>.

Para realizar el diagnóstico de hipertensión arterial crónica después de un trastorno hipertensivo asociado al embarazo deben transcurrir 12 semanas. Es una obligación reevaluar toda paciente con hipertensión en el puerperio<sup>16</sup>.

En casos severos las pacientes debutan con convulsiones o eventos vasculares cerebrales en las primeras 48hrs posparto. El diagnóstico diferencial se debe hacer, sobre todo, con tiroiditis, hipertensión primaria, epilepsia, encefalitis e inclusive meningitis, que pueden aparecer al final del embarazo y en el puerperio y, por tanto, serían excluidos antes de darse un diagnóstico definitivo<sup>14</sup>.

## **Tratamiento**

La actitud inicial dependerá del tiempo de gestación y de la gravedad del proceso hipertensivo. Si el embarazo ha cumplido las 36-37 semanas y los indicadores de madurez fetal son correctos puede indicarse el nacimiento, ya que el único tratamiento etiológico es la extracción placentaria, aun así las manifestaciones clínicas pueden persistir durante varios días posteriores al nacimiento<sup>8,17</sup>.

Fármacos antihipertensivos para el manejo de preeclampsia/eclampsia, o cualquier entidad hipertensiva durante la gestación se ha establecido claramente siendo los subsiguientes fármacos y dosis los más recomendados por las principales guías de práctica clínica del mundo, como la Americana, Canadiense, Inglesa y Australiana<sup>1,3,7,9, 13</sup>:

**Tabla 1: Antihipertensivos durante el embarazo**

Fármaco	Vía	Dosis	Tiempo de acción	Mecanismo	Efectos adversos
<b>Metildopa</b>	VO	0.25-1.5g/c-12 hrs	3-5 días	Falso neurotransmisor	Ortostatismo somnolencia
<b>Labetalol</b>	VO	200-1200mg 2 o 3 veces al día	2.4hrs	B-bloqueador no selectivo	Temblor, cefalea
	IV	20-40mg c/30min	5 min		
<b>Nifedipino</b>	VO	30-120 mg/d	30min	Calcaiantagonista	Edema, mareo, ortostatismo, taquicardia
<b>Hidralazina</b>	VO	50-300mg/d 2-3 veces/dia	1-2 hrs	Vaso dilatador periférico	Lupus like en uso crónico
	IV	5-10mg c/30min	30min		
<b>Diazóxido</b>	IV	30-50mg c/5-15min	2-4min	Vasodilatador periférico	Hipotensión, hipoglucemia
<b>Nitropusiato</b>	IV	0.25-5mg/kg/min	1-2 min	Vasodilatador periférico	Hipotensión, toxicidad por cianuro (uso <72hrs)

*Antihipertensivos en el puerperio.*

A pesar de que poco se ha descrito el perfil hemodinámico del puerperio; se han considerado como primera opción los siguientes grupos de medicamentos antihipertensivos: beta bloqueadores, bloqueadores de canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y algunos vasodilatadores periféricos como la prazosina. Se mencionan que cualquiera de ellos puede ser utilizando durante el puerperio con seguridad, sin embargo algunos autores se inclinan por algún grupo en especial según su experiencia<sup>9,21</sup>.

Los bloqueadores de los canales de calcio, como el nifedipino, son agentes antihipertensivos eficaces, con beneficios informados incluyendo la inhibición de la agregación plaquetaria, disminuir en la agregación de eritrocitos y mejorar la función renal. Se ha utilizado con seguridad durante el embarazo y el puerperio, refiriéndose como principales efectos adversos el rubor facial, palpitations, taquicardia, y la hipotensión postural. Generalmente se prefiere monoterapia, iniciando con éste

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

fármaco a dosis de entre 10 a 40mg/día, ajustándose tratamiento según sea el control de TA, y la presencia de efectos adversos ya mencionados<sup>6,8,14</sup>.

La ventaja de los beta-bloqueadores sobre el nifedipino estriba en que no tienen el efecto cronotrópico positivo de ésta, así mismo se ha manifestado que son de primera línea en el tratamiento de la hipertensión durante el puerperio ya que se excreta en mínimas concentraciones durante la lactancia, en particular el propranolol; así mismo éste fármaco en particular se prefiere cuando se presenta disfunción cardíaca sistólica. La mayoría de los beta bloqueadores usados son seguros en la lactancia, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) avala su uso<sup>4,12</sup>.

Se han realizado estudios controlados aleatorizados comparado el uso de propranolol con el nifedipino durante el embarazo, sin embargo no así durante el puerperio<sup>12,13</sup>.

Tabla 2: Antihipertensivos en el puerperio

Medicamentos	Acción	Dosis diaria mg/dl	Frecuencia de dosificación
<b>Nifedipino (acción retardada)</b>	Bloqueador de canales de calcio	30-60	Cada 12-24 hrs
<b>Nifedipino (acción corta)</b>	Bloqueador de canales de calcio	30-120	Cada 6-8-12hrs
<b>Prazosina</b>	Alfa bloqueador	1-4	Cada 6-8-12hrs
<b>Propranolol</b>	Beta bloqueador	40-120	Cada 8-12hrs
<b>Metoprolol</b>	Beta bloqueador	50-100	Cada 12-24hrs
<b>Captopril</b>	IECA	25-100	Cada 8-12hrs
<b>Enalapril</b>	IECA	5-40	Cada 12-24hrs

La prazosina reduce la resistencia vascular periférica principalmente por inhibición competitiva selectiva de los receptores alfa adrenérgicos. Las respuestas cardiovasculares al ejercicio se mantienen y no hay cambios clínicamente importantes en la función renal durante la terapia. Produce fuerte vasodilatación visceral que mejora la perfusión hepática, renal, cardíaca y cerebral. Algunas guías

de práctica clínica como la Australiana lo mencionan como antihipertensivo de segunda o tercera línea. Cuenta con pico máximo a las 2hrs, con vida media a las 4-6hrs. Se ha mencionado que se puede utilizar hasta 6mg/día. Su principal efecto adverso es la hipotensión ortostática y el síncope, sobre todo después de la administración de la primera dosis<sup>9,20,21</sup>.

La necesidad de ensayos clínicos adecuadamente diseñados para evaluar la eficacia de los agentes ha sido enfatizada por diversos autores. Solo existe un ensayo aleatorio y controlado que fue específicamente diseñado para comparar nifedipino y prazosina, pero solo para control de la hipertensión durante el embarazo y su relación con complicaciones de la enfermedad durante el mismo periodo, como agentes de segunda línea<sup>20</sup>.

En nuestro medio es habitual la suspensión de la lactancia materna cuando es necesario administrar antihipertensivos. Actualmente se aconseja la lactancia materna aunque sea preciso la utilización de dichos fármacos. Muchos de estos fármacos aparecen en muy bajas concentraciones en la leche, y es muy raro que causen efectos adversos en el recién nacido. Son compatibles con la lactancia natural metildopa, labetalol, nifedipino, propranolol, metoprolol y oxprenolol; captopril y enalapril también parecen ser seguros. Debe evitarse atenolol por que alcanza niveles muy elevados en la leche materna, y quizá el diltiacem. No existe experiencia con otros IEACA ni con los ARA II<sup>4,8</sup>.

### **Hipertensión en el puerperio**

A pesar de la magnitud de la enfermedad, la extensa mayoría de los estudios de investigación en México a cerca de los estados hipertensivos relacionados con el embarazo se ha centrado en las complicaciones prenatales, por lo que existe muy poca información disponible con respecto a las pacientes que fueron manejadas durante el puerperio, su comportamiento y sus complicaciones. En el puerperio inmediato puede desarrollarse hipertensión, con mayor frecuencia entre el tercer y

sexto día debido a la movilización del líquido extracelular acumulado durante el embarazo<sup>4,14,16</sup>.

Después de un embarazo complicado con trastorno hipertensivo, en 50% de los casos puede persistir la hipertensión. Tienen mayor riesgo las pacientes que cursaron con preeclampsia, multíparas, cuando existió parto pretérmino, pacientes cuyos niveles de ácido úrico o urea en sangre estuvieron elevados durante el embarazo<sup>16</sup>.

Al parecer existen dos factores importantes que ayudan a predecir la duración de la hipertensión arterial en el puerperio y son la severidad de la enfermedad antenatal y el inicio temprano de la preeclampsia. Es probable que la mayor perturbación hemodinámica explique la persistencia de la hipertensión arterial.

Además, la hipertensión, la proteinuria o ambas pueden agravarse en el puerperio, sobre todo en los primeros días, principalmente cuando la preeclampsia fue severa, por lo que es conveniente el monitoreo estrecho posparto a fin de identificar disfunción de órgano blanco y tratarla oportunamente<sup>14</sup>.

No existe consenso si la terapia antihipertensiva debe ser continuada en el puerperio ni cuál antihipertensivo es más conveniente; lo único claro es que existe un deterioro posparto en más de 25 % de las mujeres que cursaron con preeclampsia<sup>8</sup>.

Las pacientes que cursaron con preeclampsia requieren continuar con antihipertensivos por un periodo más largo (dos semanas), en comparación con las que cursaron con hipertensión gestacional (una semana en promedio). En mujeres que cursaron con preeclampsia y toman antihipertensivos, la reducción de la dosis de fármacos se indica con cifras tensionales < 130/80 mm Hg<sup>26</sup>.

Existe consenso en relación con tratar la hipertensión severa en el embarazo o en el puerperio; en el caso de la hipertensión no severa se carece de evidencia<sup>9</sup>.

Existen antihipertensivos diversos que pueden ser utilizados durante la lactancia. No se ha estudiado el efecto de medicamentos antihipertensivos durante



la lactancia en niños pretérmino y bajo peso al nacer. Es necesario monitorear diariamente la tensión arterial por lo menos la primera semana posparto<sup>17</sup>.

La terapia antihipertensiva debe continuarse en el posparto, principalmente si la paciente cursó con preeclampsia severa y parto pretérmino. La hipertensión severa posparto debe ser tratada con antihipertensivos para conservar la tensión arterial menor de 160/110 mm Hg<sup>18</sup>.

Hablar de fármacos de primera línea es arbitrario, pues no hay estudios que traten específicamente este tópico y se desconoce en gran medida el perfil hemodinámico del puerperio; sin embargo, se deben considerar como primera opción los siguientes grupos de medicamentos: beta bloqueadores, antagonistas de canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Aunque la APA no contraindica el uso de ninguno de los IECA, se debería preferir el enalapril, puesto que su excreción láctea es menor que la de captopril<sup>4,8,9</sup>.

Durante el puerperio de embarazos complicados con enfermedad hipertensiva del embarazo y principalmente con preeclampsia se debe confirmar que el daño a órgano blanco se encuentre resuelto.

Se ha demostrado el papel de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la exacerbación de la hipertensión, por lo que es posible que contribuyan a falla renal e incremento en la creatinina en el puerperio complicado con preeclampsia). Los AINE no deberán prescribirse en el posparto si existe hipertensión de difícil control, oliguria, elevación de creatinina o disminución de plaquetas<sup>1,3,8,9</sup>.

La preeclampsia es un factor de riesgo para tromboembolismo en el puerperio, así como la obesidad, el reposo en cama por más de cuatro días y la resolución del embarazo por cesárea; no existe evidencia de la utilización de profilaxis para tromboembolismo en estos casos.

Las pacientes deben ser evaluadas como mínimo cada siete días durante las primeras 12 semanas posparto para disminuir o aumentar la dosificación farmacológica, entregando siempre instrucciones claras sobre sintomatología de

encefalopatía hipertensiva y de eclampsia en la primera semana posparto. Si después de 12 semanas de seguimiento la paciente persiste hipertensa o aún requiere de medicamentos antihipertensivos se debe catalogar como hipertensa crónica<sup>1,7,26</sup>.

Las acciones por realizar en la primera cita de puerperio deben ser orientadas a la detección de daño a órgano blanco, se recomiendan las siguientes<sup>11</sup>:

- „ Toma de tensión arterial con técnica adecuada.
- „ Búsqueda de síntomas y signos de compromiso pulmonar.
- „ Exploración neurológica (búsqueda de nistagmo, valorar reflejos osteotendinosos y pares craneales).
- „ Identificación de involución uterina y edema.
- „ Búsqueda de proteinuria.
- „ Cuantificación de plaquetas.
- „ Medición de urea, creatinina y ácido úrico.
- „ Descartar oliguria por interrogatorio.

Si se trata de una paciente con hipertensión crónica, el tratamiento debe seguir los lineamientos de la guía de práctica clínica para hipertensión arterial sistémica; en pacientes con hipertensión gestacional sin preeclampsia, continuar antihipertensivos por una semana y valorar retiro gradual; ante hipertensión gestacional con preeclampsia, continuar tratamiento por dos semanas y valorar retiro de antihipertensivos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad no existen estudios comparativos publicados en México, que describan el uso de diversas alternativas antihipertensivas para control adecuado de cifras tensionales en el puerperio en pacientes con trastornos hipertensivos asociados al embarazo, así como la descripción de su eficacia, posibles complicaciones y efectos adversos.

En nuestro medio no existe el labetalol que es el fármaco de primera elección para el manejo de los estados hipertensivos, por lo que es necesario encontrar cuales son las alternativas farmacológicas de segunda línea que nos pueden brindar un control adecuado de la hipertensión durante el puerperio.

En nuestro hospital se ha administrado la combinación de nifedipino/prazosina y nifedipino/propranolol, durante mucho tiempo en la unidad de cuidados intensivos del adulto a pacientes que manifestaron preeclampsia prenatalmente y que mantuvieron su vigilancia y manejo en las primeras 48hrs posterior al nacimiento. Por lo que ésta experiencia debe de ser analizada y compartida para mejorar la atención brindada a éste tipo de pacientes en nuestro hospital, además de unificar criterios para el uso de los mismo.

### *Pregunta de investigación.*

¿Son tan eficaces las combinaciones de fármacos antihipertensivos nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, para el control de la presión arterial en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa?

## **JUSTIFICACIÓN**

En México la principal causa de muerte materna son los estados hipertensivos del embarazo, en particular la preeclampsia-eclampsia, se tiene bien establecido el manejo antihipertensivo que se debe de utilizar durante la gestación, sin embargo, poco se ha descrito a cerca del tratamiento en el puerperio.

Teniendo en cuenta que en la literatura médica no existe hasta la fecha publicaciones que comparen la combinación de nifedipino/prazosina y nifedipino/propranolol, es de beneficio conocer las alternativas de manejo antihipertensivo en pacientes con esta patología en nuestro hospital, ya que este conocimiento mejoraría la calidad de la atención médica, al elegir el mejor tratamiento disponible en nuestro medio.

## OBJETIVOS

<ul style="list-style-type: none"><li>• General:</li></ul>	Evaluar si el nifedipino/ prazosina versus nifedipino/propranolol son igualmente eficaces para el control de la presión arterial en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Particulares:</li></ul>	Evaluar el control de la presión arterial media (PAM) en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol.
<ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul>	Evaluar el control de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol.
<ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul>	Medir la frecuencia cardiaca (FC) en pacientes puérperas complicadas complicadas con preeclampsia severa tratadas con nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol.
<ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul>	Contar el número de días de estancia intrahospitalaria de pacientes puérperas complicadas con preeclampsia severa tratadas con nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol.

## **HIPÓTESIS**

La combinación de nifedipino/prazosina es tan eficaz que el nifedipino/propranolol, en el control de presión arterial en pacientes con preeclampsia severa en el puerperio.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, analítico en pacientes con preeclampsia severa, manejadas en la unidad de cuidados intensivos del adulto del Hospital la Mujer de la ciudad de México, a quienes se les inició manejo con doble agente antihipertensivo por TA de difícil control en el puerperio, entre el 1ro de Enero de 2013 hasta el 31 de Diciembre de 2013, y que cuenten con las variables de estudio completas registradas en el expediente clínico. Se realizará análisis descriptivo de las variables, tanto cualitativas como cuantitativas. Para las variables cuantitativas se presentaron con medidas de tendencia normal y dispersión, y para las variables cualitativas en términos de frecuencias y proporciones.

Variables a estudiar para cada grupo de estudio en el puerperio:

Variables demográficas:

- Edad

Variables gineco-obstetricas:

- Gestas
- Primiparidad
- Multiparidad

Variables prenatales:

- Edad gestacional al momento del nacimiento

Vía de nacimiento:

- Parto vaginal
- Parto asistido con fórceps
- Cesárea

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

Variables de tratamiento:

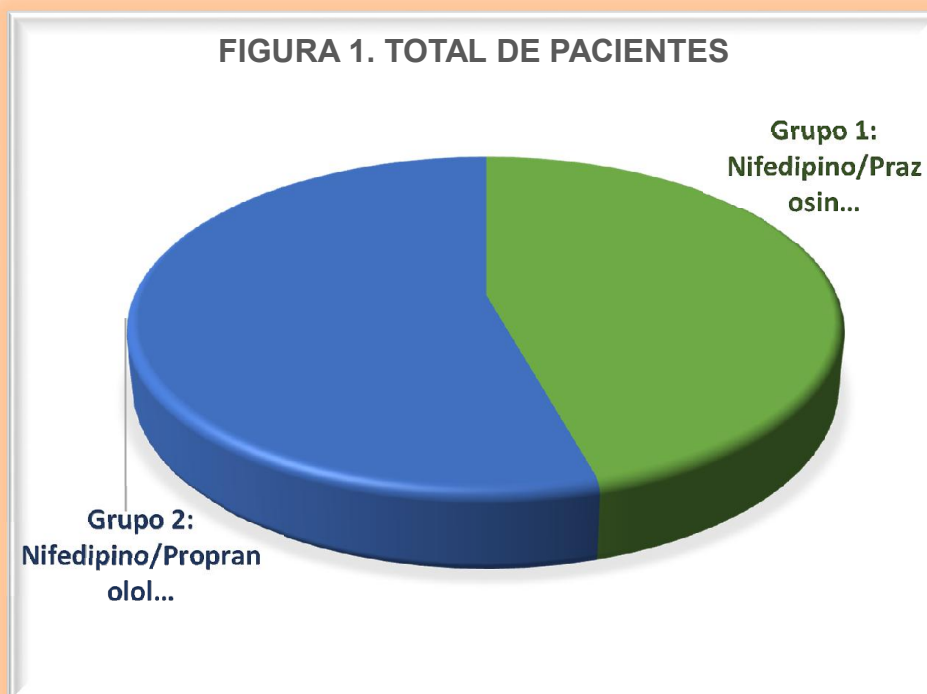
- TA al momento del diagnóstico
- Antihipertensivos y dosis inicial administrada
- TA media a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48hrs
- TA sistólica a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48hrs
- TA diastólica a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48hrs
- Frecuencia cardiaca a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48hrs.
- Efectos adversos maternos
- Días de estancia en UCIA
- Días de estancia en piso de P/C



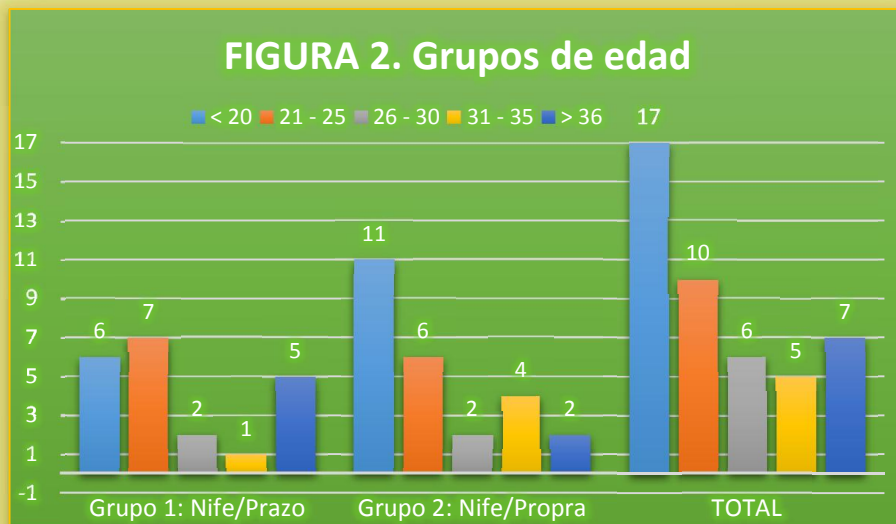
## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra (n) de 46 pacientes que tuvieron el diagnóstico de preeclampsia severa que fueron manejadas en el puerperio inmediato y mediato en la unidad de cuidados intensivos, utilizando para su control hipertensivo cualquiera de las siguientes combinaciones: nifedipino más prazosin (Grupo 1) o nifedipino más propranolol (Grupo 2) en el periodo comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2013.

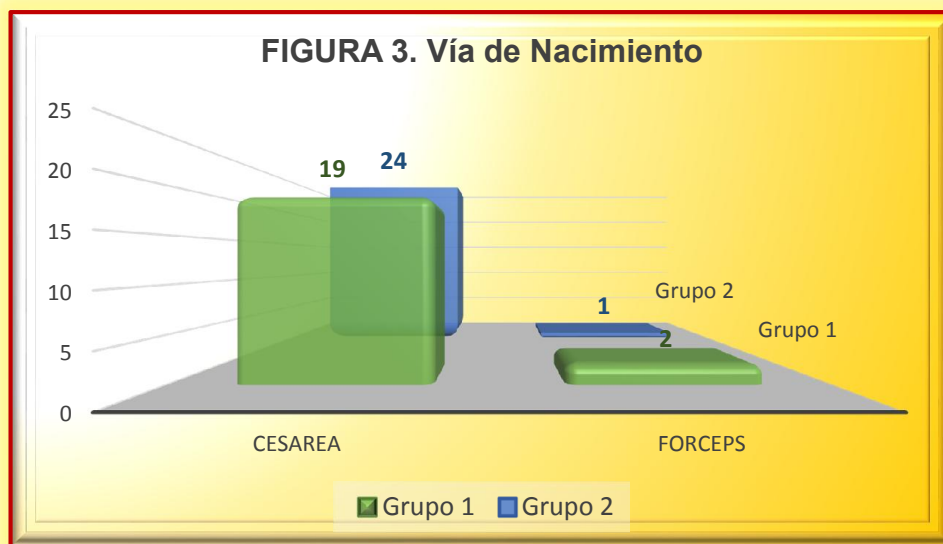
Se encontraron 21 pacientes (54%) para el grupo 1 y 25 pacientes (46%) para el grupo 2 (Figura 1).



Con un rango de edad de 18 a 41 años para el grupo 1, con una media de 26.2 años y una moda de 18 años; y para el grupo 2 un rango de edad de 14 a 40 años con una media de 23.7 años y una moda de 19 años (Figura 2).



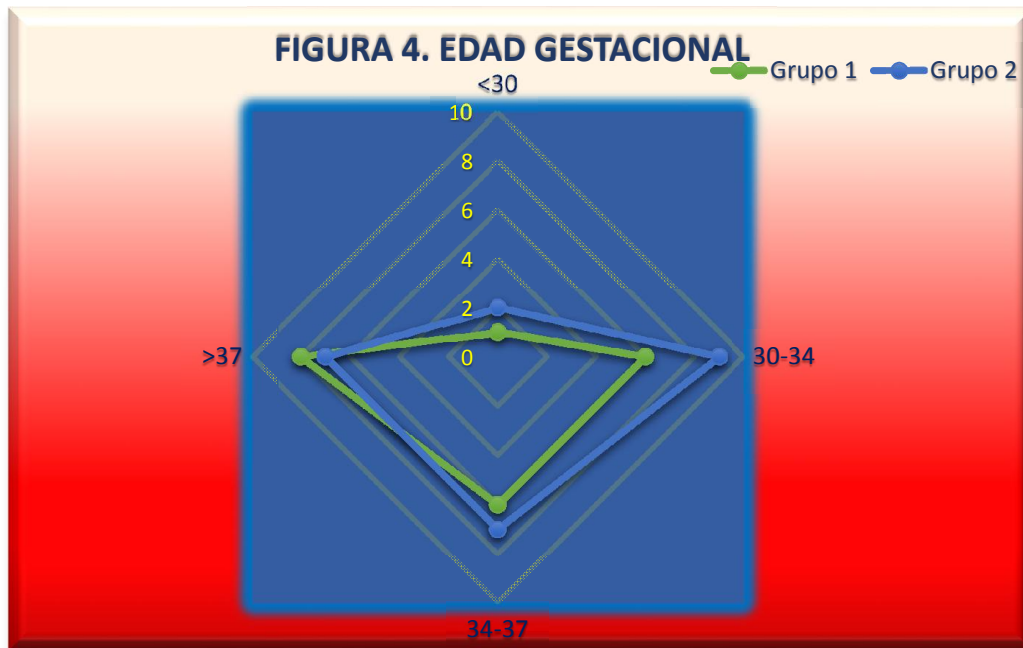
Se buscó la vía de nacimiento para cada grupo de estudio observándose que para ambos grupos la predominancia de resolución vía cesárea, siendo para el grupo 1 de un 90.5% (n:19) y de 9.5 % (n: 2 ) con resolución con parto asistido con fórceps profilácticos. Para el grupo 2 fueron 24 pacientes (96%) que se obtuvo nacimiento por cesárea y 1 paciente (4%) con aplicación de Fórceps (Figura 3).



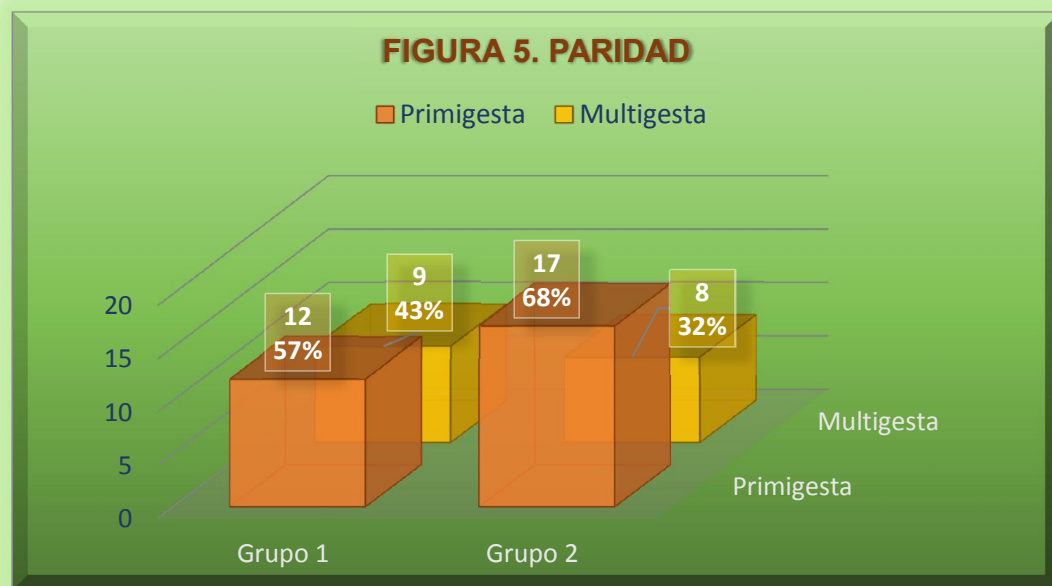
Se encontró que la edad gestacional en la que se encontraban al momento de la resolución del embarazo tuvo una tendencia hacia embarazos preterminos (67% del total casos), encontrando que para el grupo 1 la edad gestacional promedio al

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

momento del nacimiento fue de 35.4 SDG, mientras que para el grupo 2 fue 34 SDG; en el grupo 1 57% (n:12) fueron pretermino, mientras que en el grupo 2 fueron el 76% (n:19) de los casos. Se dividiendo grupos de < 30 SDG( 1 para el grupo 1, 2 para el grupo 2), 30-34 SDG (6 para el grupo 1, 9 para el grupo 2), 34-37 SDG (6 para el grupo 1, 7 para grupo 2) y más de 37 SDG(8 para el grupo 1, 7 para el grupo 2) (Figura 4).



Así mismo encontramos que del total de pacientes 63% (n:29) fueron primigestas y el 37% (n:17) multigestas. Encontrando que para el grupo 1 el 57% (n:12) fueron primigestas y el 43% (n:9) fueron multigestas; para el grupo 2 68% (n:17) fueron primigestas y 32% (n:8) fueron multigestas, lo cual se muestra en la Figura 5.



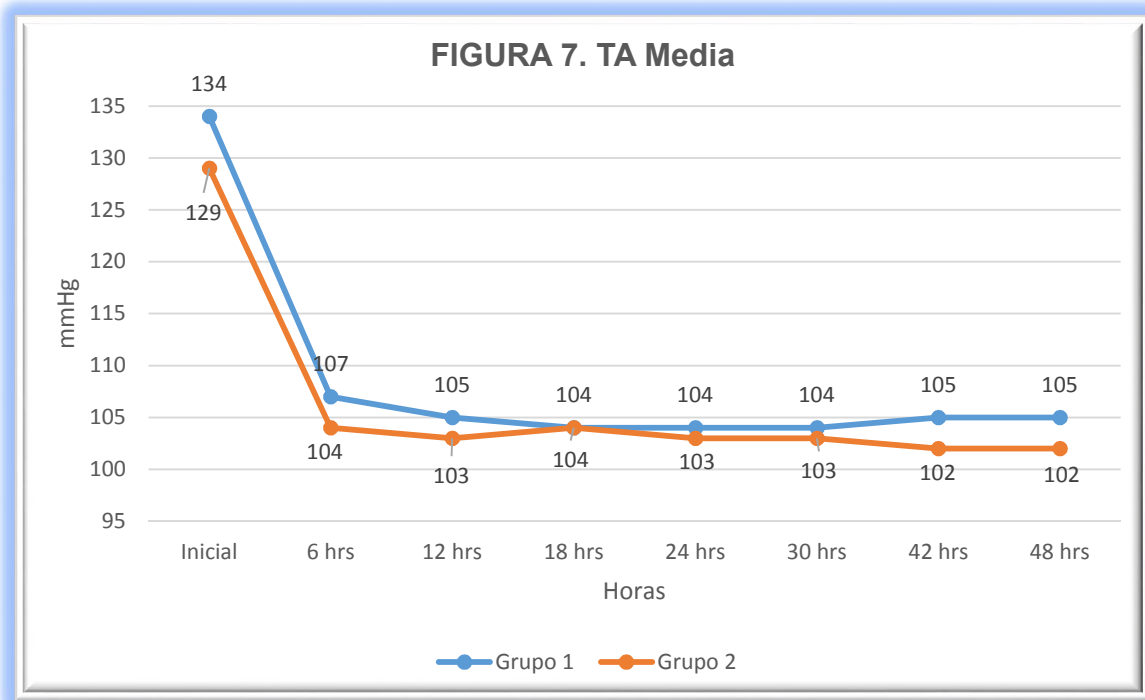
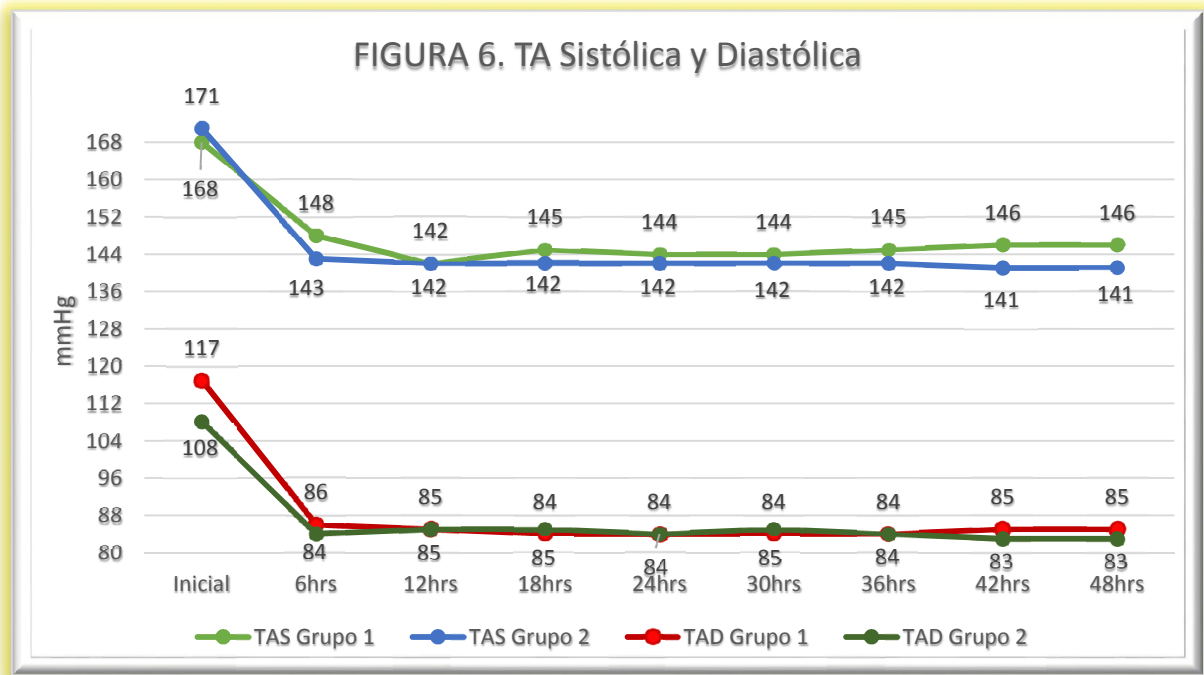
Ahora bien, con lo que respecta a la vigilancia de PA horaria durante las primeras 48hrs de tratamiento con doble antihipertensivo en pacientes que presentaron preeclampsia severa diagnosticado en estado gravídico en nuestra unidad hospitalaria; se evaluó la TA sistólica, diastólica y media en ambos grupos de estudio para determinar si la respuesta al tratamiento era similar o se encontraban diferencias significativas. En ambos grupos el primer antihipertensivo utilizado fue nifedipino de acción corta iniciando a dosis de 30mg/día. Posteriormente se inició prazosin o propranolol de forma aleatorizada según el criterio del médico de turno, con dosis iniciales de prazosin de 3mg/día y de propranolol de 120mg/día.

Se identificó que la PA sistólica, diastólica y media inicial para el grupo 1 de nifedipino/Prazosin fueron las siguientes: 171, 117 y 134 mmHg, respectivamente; mientras que para el grupo 2 de nifedipino/propranolol se encontraron las siguientes cifras: 168, 108 y 129 mmHg. Y a las 48 horas posteriores al inicio de tratamiento, en el grupo 1 las TAS, TAD y PAM fueron de 146, 85 y 105 mmHg respectivamente, mientras que para el grupo 2 fueron de 141, 83 y 102. Las cifras de TA encontradas en cada grupo de estudio a las 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48hrs se encuentran graficadas en las figuras 6 y 7, observando una respuesta similar al tratamiento.

Se tomó la TAM como variable principal para determinar si existía diferencia en la respuesta al tratamiento para cada uno de los grupos, y se realizó prueba de t de student para igualdad de medias encontrando una  $p > 0.05$ , lo cual es una diferencia no significativa. Así mismo se realiza prueba de Levene para la igualdad

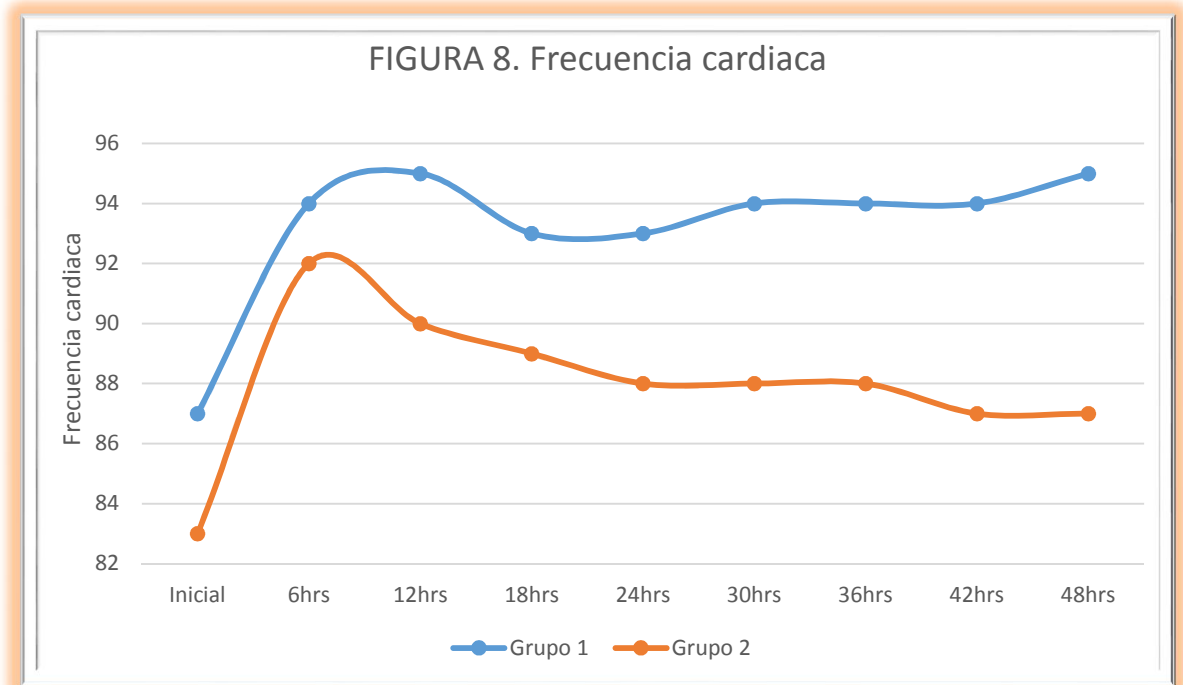
**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

de varianzas, encontrando una  $p > 0.05$  (0.30), lo que asume igualdad de varianzas, para la respuesta al tratamiento para ambos grupos de estudios.

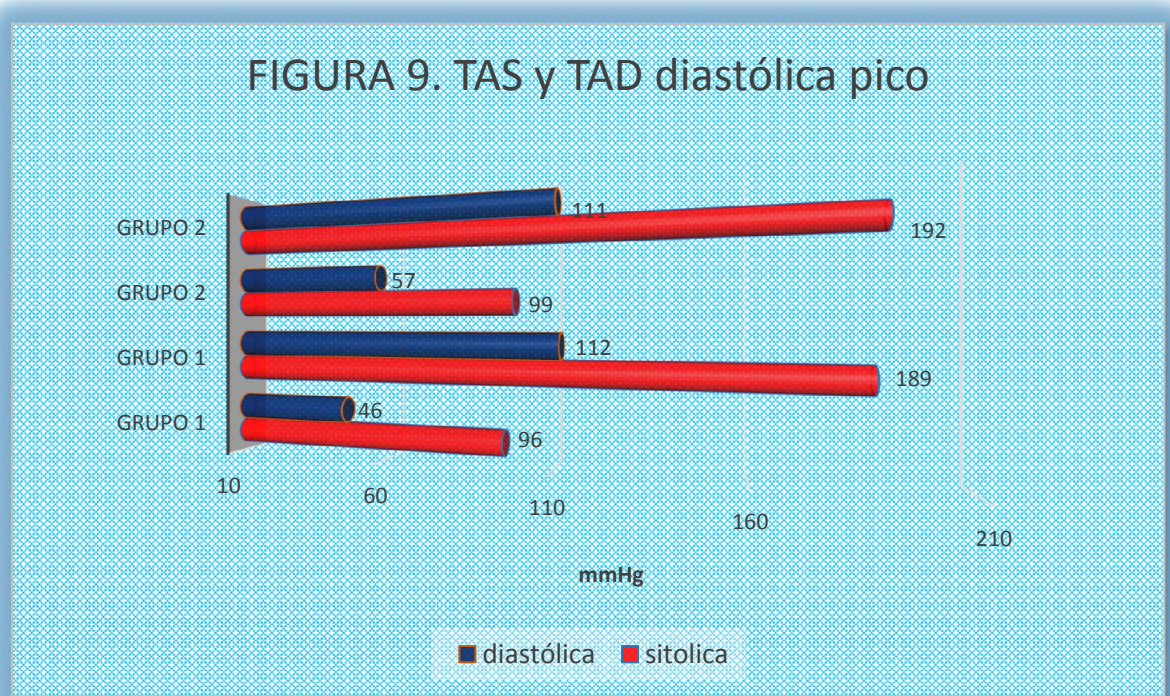


**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

En cuanto a efectos adversos presentados, se encontró que en el grupo 1 se presentó taquicardia sinusal en 8 de las pacientes (38%), así mismo en el grupo 2, 8 pacientes (32%) presentaron taquicardia, sin embargo, a las 48 hrs en el grupo 1, 75% (n:6) persistieron con taquicardia, mientras que en el grupo 2 solo el 25% (n:2). En la figura 8 se observa el promedio de frecuencias cardíacas registradas en cada grupo de estudio encontrando diferencia de promedios a las 48hrs del tratamiento.



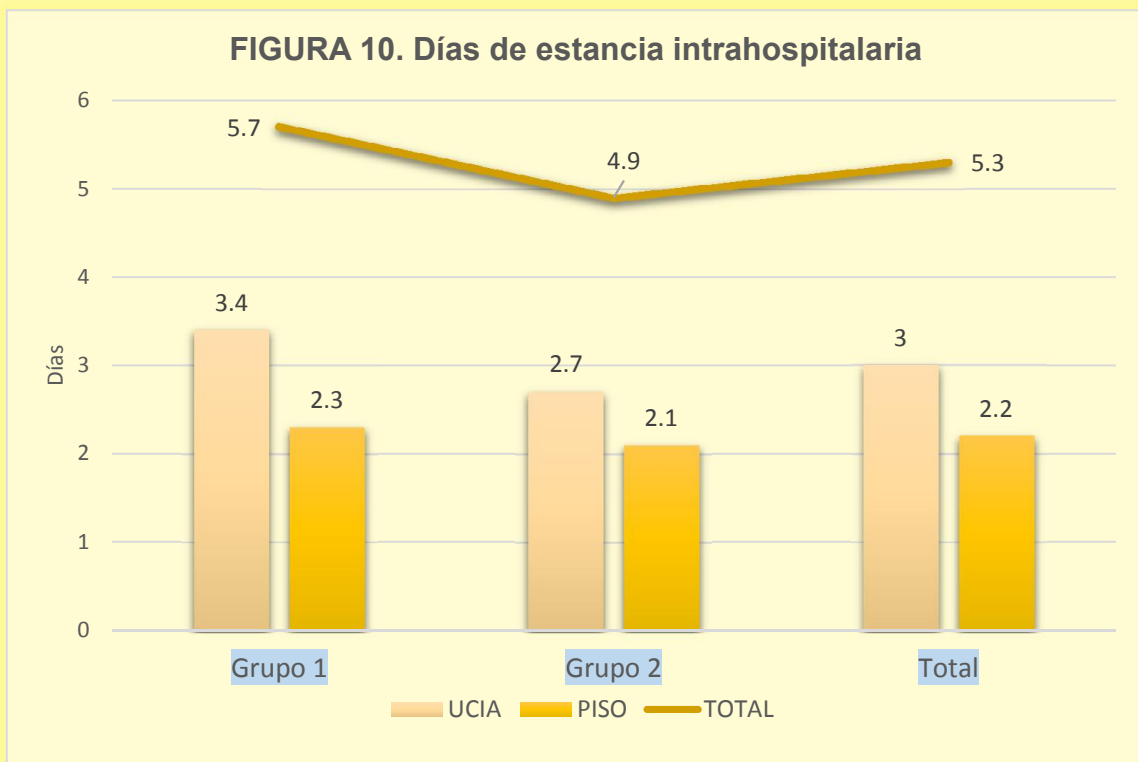
Así mismo se identificaron los picos máximos y mínimos de TA sistólica y diastólica dentro de las 48 hrs de tratamiento establecido, encontrando que para el grupo 1 la TA máxima fue 189/112 mm Hg, y la mínima 96/46 mm Hg. 192/111 mm Hg, 99/57 mm Hg (Figura 9). Entendiendo con esto que probablemente el prazosin tenga un efecto hipotensor ligeramente más potente.



No se aclara en los expedientes a cerca de ninguna sintomatología referida por las pacientes a cerca de hipotensión postural, rubor, cefalea nauseas, palpitaciones o alguno otro efecto adverso secundario a la administración de cualquiera de los tres antihipertensivos.

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

Se analizó los días de estancia intrahospitalaria que fueron necesarios para cada grupo de estudio, encontrando que en el grupo 1 se vigiló a las pacientes en promedio 3.4 días en el servicio de UCIA y 2.3 días en piso de puerperio complicado, con un total de 5.7 días de estancia intrahospitalaria requerida para su control hipertensivo antes de su egreso. Y para el grupo 2, se requirió de 2.7 días en UCIA y 2.1 en piso para poder decidir su egreso. Teniendo un total de 4.9 días. No encontrado diferencia significativa (Figura 10).





## **DISCUSIÓN**

La principal causa de muerte materna en México y el mundo son los estados hipertensivos relacionados con el embarazo, por lo que en los últimos años se ha establecido cual es el manejo que se debe emplear para estas pacientes desde el momento de su diagnóstico para disminuir la morbimortalidad materna y fetal. Sin embargo, en la actualidad existen diversos estudios en los que se han comparado diversos antihipertensivos para tratar de determinar cuál es mejor agente para control de TA en pacientes con hipertensión arterial en el puerperio, ya sea por hipertensión de nueva aparición, hipertensión arterial crónica o preeclampsia diagnosticada prenatalmente. La Cochrane en 2013<sup>9</sup> demuestra heterogeneidad en el empleo de agentes hipertensivos en éste tipo de pacientes.

En este estudio se evaluó la combinación del tratamiento hipertensivo a base de prazosin y propranolol como segundo agente hipertensivo para el control de la TA de difícil manejo en el puerperio, no pudiéndose evaluar por si separado, ya que en todas las pacientes de nuestro hospital se encuentra establecido iniciar de inmediato con calcioantagonista dihidropiridina tipo nifedipino como agente de primera línea. Así como también no pueden ser estudiados con un lavado farmacológico previo con respecto a lo utilizado previo al nacimiento debido a la naturaleza de la enfermedad, al contar aún con riesgo de presentar eclampsia y síndrome de HELLP en las primeras 48 hrs posparto<sup>1-3,16</sup>.

Así pues nuestro estudio coincide con lo registrado en la literatura a cerca de las pacientes que presentan preeclampsia severa antes del término, en que el control de las cifras de presión arterial son más difíciles de manejar. Así como la presencia de adolescencia y primiparidad como factor de riesgo para presentarla<sup>1,3,16,23,24</sup>.

Existe un solo estudio que compara el uso de nifedipino versus prazosina en el embarazo, sin embargo no así en el puerperio. Se tiene establecida la seguridad del uso de nifedipino tanto en la etapa gravídica como en el puerperio. Sin embargo de prazosina y propranolol lo que se ha investigado se encuentra enfocado principalmente en la presencia de sus complicaciones. En las últimas revisiones de la biblioteca de Cochrane a cerca del manejo de hipertensión posparto y el uso de betabloqueadores revela pocos estudios sistematizados acerca del uso de éstos fármacos<sup>8,12,13</sup>.

D.R.Hall y cols<sup>20</sup>, compararon al nifedipino versus prazosina como segundos agentes antihipertensivos durante el embarazo, encontrando que el prazosin se utilizó de 3-21mg/día, y se asoció con muerte fetal intrauterina y enfermedad de

membrana hialina, y en la madre con edema pulmonar, falla renal, eclampsia HELLP y muerte, lo cual no sucedió en ninguna de las pacientes de nuestro estudio. No se tiene registro a cerca de la presencia de niveles séricos de prazosina en leche materna. Por lo que se recomienda suspender la lactancia. En pacientes no embarazadas se utiliza para el manejo de crisis hipertensivas, por su potente efecto hipotensor<sup>9,22,23</sup>.

En el caso del uso de propranolol, solo se han realizado estudios bien diseñados durante la gestación, I. Livingstone<sup>11</sup> donde se concluye que el propranolol no es recomendable durante el embarazo ya que está asociados con efectos fetales adversos como bradicardia fetal y neonatal, así como restricción del crecimiento intrauterino, y en la madre solo menciona la necesidad de terapia antihipertensiva adicional, así pues podrían utilizarse solo como tercera línea en el supuesto que no se disponga de ningún otro fármaco de primera línea como el labetalol, metildopa, hidralazina o nifedipino. Sin embargo en el puerperio la Asociación Europea de Hipertensión, la NICE y el Centro Médico de Asturias recomienda su uso, ya que las concentraciones en leche materna son bajas, por lo que es recomendable si se desea continuar con lactancia materna<sup>7,22,23</sup>. A todas nuestras pacientes se les suspendió lactancia materna durante su estancia intrahospitalaria, dándose indicación de que se suspendiera la misma al egreso, ya que no era el objetivo del estudio valorar su uso en esta etapa. Sin embargo se desconoce si la realizaron en su domicilio.

No existen estudios similares que comparen estos fármacos durante el puerperio. Este estudio es una evidencia de su uso actual, y podría servir como base para justificar su uso con seguridad en pacientes que requieran doble agente antihipertensivo.

Monroy en 2013<sup>19</sup> publicó el uso de nifedipino vs enalapril en el puerperio, encontrando que no se encuentran diferencias significativas para el uso de uno u otro, y que solo se recomienda el uso de enalapril para pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica, y el nifedipino para pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y preeclampsia.

Noronha-Neto<sup>21</sup> está realizando un protocolo de estudio prospectivo en que compara el uso de clonidina vs captopril para control de la presión arterial severa en el puerperio, por lo que es una prueba más de que no existe suficiente evidencia para determinar que tratamiento antihipertensivo es el que más se recomienda, por lo que se justifica el hecho de utilizar agentes que se encuentren disponibles en nuestro medio con el que ya se tenga experiencia en el manejo.

## **CONCLUSIÓN**

A nivel mundial existe un claro manejo prenatal para las pacientes con preeclampsia, sin embargo, el control de TA en estas pacientes en el puerperio a sido muy discutido, de tal manera que en la actualidad no existen suficientes estudios bien diseñados que avalen el uso concomitante de cierto antihipertensivo en particular, como adyuvante en el control de TA de difícil control en el puerperio. Existiendo campo abierto para la realización de estudios prospectivos en busca del mejor tratamiento antihipertensivo para estas pacientes.

En nuestro medio se tiene la preferencia de usar de primera línea el nifedipino como monoterapia, sin embargo en muchas pacientes como las analizadas en nuestro estudio, la mayoría de los casos presentaron preeclampsia antes de las semanas 37 de gestación (67%), identificando así, la existencia de una relación entre embarazos pretérmino y el difícil control de TA, así también la edad materna siendo más frecuentes adolescentes y mayores de 35 años, por lo que puede ser necesario utilizar un segundo inclusive un tercer antihipertensivo, así como el incremento de dosis de los mismos hasta su dosis máxima.

Nuestro estudio revela que el empleo de una terapia con doble antihipertensivo para el control de la TA de difícil control en pacientes que fueron diagnosticadas con preeclampsia severa prenatalmente, manejadas en el puerperio es igualmente eficaz utilizando la combinación tanto de nifedipino con prazosin como de nifedipino con propranolol, ya que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio, por lo que no se puede determinar preferencia sobre una u otra combinación, solo existió una tendencia a mejorar la taquicardia con el uso de propranolol en los casos que lo presentaron.

La elección de cualquiera de éstas combinaciones quedará a cargo del criterio del médico tratante, en el momento en que las pacientes ameriten el uso de un segundo antihipertensivo con la seguridad de poder alcanzar cifras de PA promedio por debajo de 150/100 mmHg en las primeras 48hrs de haber iniciado el tratamiento concomitante, con el mínimo de efectos adversos esperados, pudiendo preferir el uso de propranolol en aquellas pacientes que presenten taquicardia sinusal por el uso del calcioantagonista. Y tal vez prefiriendo el prazosin en pacientes con PA por arriba de 170/110 mmHg a pesar del uso inicial de calcioantagonista por su potente efecto hipotensor inmediato posterior a la primera dosis.

Así mismo la diferencia de días de estancia intrahospitalaria en el puerperio fue ligeramente menor en el grupo que utilizó el betabloqueador sin embargo sin significancia estadística.

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

No se presentaron complicación materna grave reportada para ninguno de los dos grupos de estudio; no se presentó ningún caso de muerte materna en ninguno de los dos grupos de estudio.

Los resultados aquí presentados son una base para considerar la administración de los mismos con seguridad en nuestro medio, ante la necesidad del control de PA en pacientes con poca respuesta a la monoterapia, y así evitar complicaciones como hemorragia cerebral, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca e inclusiva la muerte.

### **Perspectivas**

Este estudio sirve como base para realizar estudios prospectivos aleatorizados, que comparen los diferentes antihipertensivos disponibles en nuestro medio para el manejo de la hipertensión arterial en el puerperio.

Se debe de realizar seguimiento semanal estricto a este tipo de pacientes de forma ambulatoria en nuestra unidad hasta por lo menos 12 semanas, lo que sería motivo para realizar un estudio de seguimiento en las pacientes de nuestro hospital.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al, for the Hypertension Guideline Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Treatment of the hypertensive disorders of pregnancy. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J ObstetGynaecol Can* 2008;30
2. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int. J Gynaecol. Obstet.* 2002.
3. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task force on hipertensión in pregnancy. 2013.
4. Hernández-López GD y cols. Preeclampsia posparto, *Rev Hosp Jua Mex* 2012; 79(3): 174-178
5. Núñez Urquiza JP, Sánchez Ávila MT, Morales Garza LA, Sánchez Nava VM. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2010; 24(4): 190-5
6. COMEGO. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78 (6):S461-S525
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE 2011, clinical guideline.
8. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *The Cochrane Library* 2013.
9. Lowe AS, Brown AM, Dekker AG, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 49(3): 242-6
10. Noronha-Neto et al. Clonidine versus captopril for treatment of postpartum very high blood pressure: study protocol for a randomized controlled trial (CLONCAP). *Reproductive Health* 2013,10:37
11. Lagunes-Espinosa AL et al. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (2): 213-224
12. Magee L, Duley L. The Cochrane Collaboration Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 8
13. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 7
14. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2012 Jun; 206 (6):470-5.
15. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31:33– 46
16. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1464-6
17. Tan L, de Swiet M. The management of postpartum hypertension. *BJOG* 2002;109:733 -6.
18. Pre-eclampsia community guideline. United Kindom: precog; 2004.

**Estudio comparativo: Nifedipino/prazosina versus nifedipino/propranolol, en el manejo de hipertensión arterial en el puerperio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la mujer**

19. Monroy M. Enalapril versus Nifedipino para el manejo de hipertensión arterial posparto. Trabajo de grado. Universidad del Rosario. 2013
20. D.R. Hall et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *British Journal of obstetrics and gynaecology*. June 2000. Vol 107
21. Nelson-Piercy. Hypertensive disorders of pregnancy. *Australian prescriber*. Vol 35, No 2. 2012
22. Marín I. et cols. Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus* 2011;4(2):21-30.
23. European society of hypertension scientific newsletter: update on hypertension management. 2012;12
24. Mogollon-saker y cols. Resultados maternos perinatales de la preeclampsia lejos del término. Clínica de maternidad de Rafael CalvoCartagena, Colombia. *Rev ciencias biomédicas* 2011, 2 (2)
25. Bautista C. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Obstetricia integral siglo XXI*, cap 10.
26. Hypertensive disorders in pregnancy. Guideline. New York State Department of Health

## ANEXOS

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo	1-15 Abril	16-30 Abril	1-15 Mayo	15-31 Mayo	1-15 Junio	16-30 Junio
1.- Idea de Investigación	Xxx						
2.- Pregunta de investigación	Xxx						
3.- Búsqueda bibliográfica	Xxx						
4.-Realización del protocolo de investigación		xxx					
5.-Revisión del comité de ética del HdM		xxx					
6.-Revisión de expedientes y recolección de pacientes			xxx				
7.- Análisis de variables				xxx			
8.-Recopilación y análisis de los resultados					Xxx		
9.-Conclusiones y construcción del documento final						xxx	
10.-Revisión de las partes académicas de la institución							xxx
11.-Impresión y entrega de Tesis							xxx