

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”**

**“RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL POSPARTO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA
SEVERA TRATADAS CON LOSARTÁN POTÁSICO”**

Registro: R-2011-3504-5



TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. YOLANDA IDALIA MÉNDEZ RODRÍGUEZ

ASESOR:

Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez

MEXICO, DF.

JULIO DEL 2011



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.

ALUMNA DE TESIS:**Dra. Yolanda Idalia Méndez Rodríguez.**

Residente del 4o año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

UMAЕ Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. México, DF.

Domicilio particular:

Avenida Cuauhtémoc No. 403 Edificio 7 interior 202. Colonia Roma sur. Delegación Cuauhtémoc. México, DF.

Teléfono celular: 0-44-55-21-13-26-79

Correo electrónico: yolandamendezrodriguez@gmail.com

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:****Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez**

Médico no familiar Internista-Nefrólogo.

Especialista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos.

UMAЕ Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. México, DF.

Domicilio particular:

Allende 116 Interior no. 13. Colonia Centro. Texcoco, Estado de México. CP 56100.

Teléfono Lada: 01-595-95-499-44

Correo electrónico: juangustavovazquez@hotmail.com

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez
Asesor de tesis

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez
Jefe de la División de investigación en salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dra. Rosa María Arce Herrera
Jefe de la División de educación en salud
UMAE HGO No.3 CMN “La Raza” IMSS”

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de la división de enseñanza e investigación en salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Gilberto Tena Alavés
Director general
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS
“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez

Antes que todo por su confianza, por su orientación, por su paciencia , de todo corazón muchas gracias, sin usted este trabajo no hubiera sido posible.

A la Dra. María Guadalupe Veloz Martínez

Por el tiempo dedicado a la revisión de la tesis, así como por sus recomendaciones que mejoraron la calidad del trabajo.

DEDICATORIA

A Dios porque gracias a Él todo es posible.

A mis padres por que con su amor , su apoyo incondicional y su ejemplo intachable he podido cumplir todas mis metas y realizar hasta hoy todos mis sueños. Muchas gracias papás, los amo.

A mis hermanas Nancy y Alina que han llenado mi vida de felicidad.

Y por último pero no menos importantes a mis dos amores, a mi esposo Rubén muchas gracias por todo lo que hemos compartido, iniciamos al mismo tiempo 2 aventuras, la residencia y el matrimonio hasta el momento hemos podido con las dos y estoy segura que con nuestro amor vamos a poder seguir al pie del cañón. A mi muñeca María Sofía que desde que supe de su existencia cambio mi vida, se convirtió en mi mayor ilusión y en mi motivo para seguir adelante y mejorar.

INDICE

Capítulos	Página
Resumen	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	29
Justificación	30
Pregunta de investigación	33
Objetivo	34
Hipótesis	35
Criterios de selección	36
Tipo de investigación	37
Población, muestra y tamaño de la muestra	38
Metodología experimental	40
Determinación de las variables	45
Descripción operacional de las variables	46
Recolección de los datos	49
Análisis estadístico	50
Consideraciones éticas	51
Resultados	52
Conclusión	82
Recomendaciones	83
Bibliografía	84
Anexos	92

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial posparto incrementa el riesgo de complicaciones crónicas en las pacientes preeclámpticas.

Objetivo: Comparar los resultados del tratamiento de la hipertensión arterial posparto en pacientes con PS tratadas con losartán potásico vs tratamiento habitual o estandar.

Material y métodos: se realizó un cuasiexperimento en pacientes con preeclampsia severa, dos grupos aleatorizados luego de la atención del parto: 14 casos (grupo A, control) recibieron un régimen antihipertensivo estándar (metildopa 1500 mg/día, hidralazina 200 mg/día, metoprolol) y 25 casos (grupo B, experimental) el mismo tratamiento más losartán potásico (100 mg/día) durante tres meses consecutivos en que se realizaron 6 revisiones (posparto, 7, 15, 30, 60 y 90 días). Se comparó la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), proteinuria/día y depuración de la creatinina endógena (DCrEc) iniciales vs. finales por grupo e intergrupos. Análisis estadístico: estadística descriptiva y prueba t de Student.

Resultados: grupo A: TAS: 133.42 ± 12.58 vs. 117.14 ± 14.37 mmHg, $p = 0.003$, TAD: 84 ± 8.63 vs. 77.85 ± 14.23 mmHg, $p = 0.179$, TAM: 100.96 ± 9.72 vs. 91.40 ± 13.19 mmHg, $p = 0.038$, grupo B: TAS: 135.84 ± 14.39 vs. 110.71 ± 10.03 mmHg, $p = 0.01$, TAD: 83.08 ± 9.58 vs. 72.61 ± 9.16 mmHg, $p = 0.0004$, TAM: 100.74 ± 10.09 vs. 84.12 ± 11.85 mmHg, $p = 0.06$, no hubo diferencia intergrupos. Proteinuria: grupo A: 3.68 ± 0.31 vs. 0.552 ± 0.138 gr/día, $p = 0.002$, grupo B: 3.27 ± 0.38 vs. 0.052 ± 0.025 gr/día, $p = 0.0001$, sin diferencia intergrupos. DCrE: grupo A: 154.46 ± 46.59 vs. 114.90 ± 40.19 ml/min/1.73 m² SC, $p = 0.03$, grupo B: 139.85 ± 48.85 vs. 103.36 ± 25.76 ml/min/1.73 m² SC, $p = 0.004$ con reducción más pronunciada del grupo B a los 30 días ($p = 0.06$) y 60 días ($p = 0.01$) no así en la final ($p = 0.32$).

Conclusión: losartán potásico redujo satisfactoriamente la TAS, TAD, TAM y la proteinuria/día. Tuvo mayor impacto sobre la DCrEc a los 30 y 60 días del tratamiento por lo que se sugiere monitorizarla estrechamente para modificar la dosis de losartán.

Palabras clave: hipertension arterial posparto, preeclampsia severa, preeclampsia-eclampsia, puerperio, embarazo.

INTRODUCCION

Preeclampsia-eclampsia (P-E) es un estado hipertensivo que complica al embarazo humano de la semana 20 en adelante incluyendo al puerperio que se manifiesta por la aparición de edema, hipertensión arterial sistémica (HTAS) la cual se puede acompañar de edema y proteinuria patológica (≥ 300 mg/24 hr.) (1). Su causa es desconocida, existen varias teorías para explicar su origen, manifestaciones fisiopatológicas y clínicas. Ninguna de ellas describe completamente la enfermedad, las que mejor integran los datos encontrados son las teorías de la implantación anormal (2), de la isquemia útero placentaria (3) y la inmunológica (4).

El concepto básico descansa en que la placenta es el sitio de origen del padecimiento (5). Factores locales y sistémicos, hereditarios y adquiridos participan en mayor o menor grado en su desarrollo (6). Todos los órganos de la economía materna se ven afectados siendo el endotelio arterial el primer órgano lesionado (6) (**figura 1**).

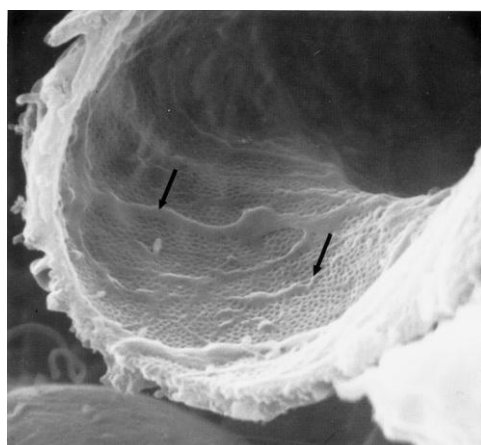


Figura 1.- Microfotografía de una célula endotelial de un capilar glomerular de rata.
Las flechas señalan rugosidades de su superficie luminal (7).

Dado que la P-E se caracteriza por HTAS y edema y proteinuria anormal, a nuestro juicio todas las pacientes tienen afectación renal desde el inicio de la enfermedad (8). Al respecto, desde la etapa subclínica las sustancias mediadoras de vasoconstricción se encuentran aumentadas en la circulación materna y condicionan hipoperfusión de las nefronas por vasoconstricción aferente principalmente. Por otro lado, las sustancias que en el embarazo normal son las responsables de la vasodilatación se encuentran reducidas en su concentración plasmática y a nivel tisular con lo que se favorece aún más la vasoconstricción y la hiperreactividad vascular (8). Además, el plasma materno tiene efecto citotóxico directo sobre células endoteliales en cultivo de extractos de placentas de mujeres con P-E (9). Debido a que los riñones tienen una gran red de capilares en su parénquima no es raro que se demuestre la participación temprana de la lesión endotelial en la P-E como en otros estados hipertensivos fuera del embarazo (10).

Así, desde el inicio de la enfermedad existen factores prerrenales, intrínsecos y postrenales capaces de hacer manifiesta la lesión renal. Todos los factores se interrelacionan. Uno o varios de los mecanismos de lesión prerrenal (**cuadro I**) son los responsables de la presentación de daño estructural del parénquima o lesión intrínseca (**cuadro II**) como la endoteliosis glomerular y la necrosis tubular aguda (NTA). Estas dos entidades pueden condicionar la aparición de un cuadro de insuficiencia renal aguda (IRA) no oligúrica (uresis ≥ 400 ml/24 hr.) o bien de tipo oligúrica (uresis ≤ 400 ml/24 hr.) (8).

Finalmente, la presencia de detritus del epitelio tubular, el depósito de ácido úrico, bilirrubinas y mioglobina en la luz de los túbulos son factores potenciales de lesión posrenal poco conocidos en P-E pero que, en otras patologías, han mostrado ser los responsables de la lesión y muerte de las células tubulares y de progresión de la destrucción del parénquima funcional (7) (**cuadro III**).

Por otro lado, la lesión y esfacelación endotelial, la exposición y fractura de su membrana basal capilar y la fuga capilar de líquido, electrolitos, solutos y proteínas producen aumento del fluido intersticial (edema) e hipovolemia relativa con una caída de la presión coloidosmótica del plasma (PCO). La proteinuria intensa contribuye al descenso de dicha presión modificando así las fuerzas de Frank-Starling responsables del equilibrio hídrico en la microcirculación. Es por ello que se considera a la hipoproteinemia, y más específicamente la

hipoalbuminemia, como un factor adicional de hiperazoemia prerrenal que participa activamente desde el inicio del padecimiento (8).

Cuadro I.- Mediadores de la lesión prerrenal en la preeclampsia-eclampsia

Factores	Efecto
<p>1.- <u>VASOCONSTRICTORES AUMENTADOS</u></p> <p>Endotelina I</p> <p>Angiotensina II</p> <p>Tromboxano A2</p> <p>Ácidos grasos libres</p> <p>Radicales libres de O₂</p> <p>Proteasas</p> <p>Norepinefrina (actividad simpática)</p> <p>Factor natriurético auricular</p> <p>Hiperreactividad al calcio</p> <p>Fragmentos del complemento</p> <p>2.- <u>VASODILADORES REDUCIDOS</u></p> <p>Prostaglandinas I₂, E₂, óxido nítrico, kininas, adenosina</p> <p>3.- <u>PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA REDUCIDA</u></p> <p>Hipoalbuminemia</p>	<p>Vasoconstricción aferente, HTAS, retención de sodio y agua, Edema agregación plaquetaria aumentada</p> <p>Vasoconstricción aferente y eferente</p> <p>Retención de sodio y agua, edema, hipertensión arterial sistémica</p> <p>Vasoconstricción aferente, hipertensión arterial sistémica, agregación plaquetaria aumentada</p> <p>Toxicidad celular directa</p> <p>Toxicidad celular directa, vasoconstricción aferente</p> <p>Toxicidad celular directa</p> <p>Vasoconstricción aferente, hipertensión arterial sistémica, retención de sodio y agua, edema</p> <p>Vasoconstricción aferente, retención de sodio y agua, edema, hipertensión arterial sistémica</p> <p>Vasoconstricción aferente, hipertensión arterial sistémica, toxicidad directa</p> <p>Toxicidad celular directa, respuesta inmunológica aumentada</p> <p>Desbalance local a favor de la vasoconstricción aferente</p> <p>Edema, hipovolemia, isquemia glomerular, hiperazoemia prerrenal</p>

Cuadro II.- Mecanismos intrínsecos de lesión renal en la preeclampsia-eclampsia

Lesión histopatológica	Manifestación biológica
Endoteliosis glomerular	Vasoconstricción aferente Retención de Sodio y Agua Edema Hipertensión arterial sistémica Proteinuria
Necrosis tubular aguda	Insuficiencia renal aguda
Esclerosis glomerular	Hipertensión arterial sistémica crónica, Proteinuria anormal crónica
Necrosis cortical aguda	Insuficiencia renal crónica
	Hipertensión arterial sistémica crónica
	Proteinuria anormal crónica
	Insuficiencia renal crónica

Cuadro III.- Mecanismos de lesión posrenal en la preeclampsia-eclampsia

Mecanismos	Efectos
1.- OBSTRUCCION TUBULAR	Obstrucción tubular, paso retrógrado de tóxicos a la circulación
2.- PASO RETROGRADO DE SOLUTOS TOXICOS	
Detritus del epitelio tubular	Obstrucción tubular, paso retrógrado de tóxicos a la circulación, toxicidad celular directa, Hipertensión arterial sistémica ?
Ácido úrico	
Bilirrubinas	Obstrucción tubular, paso retrógrado de tóxicos a la circulación, toxicidad celular directa, Hipertensión arterial sistémica crónica?
Mioglobina	Obstrucción tubular, paso retrógrado de tóxicos a la circulación, toxicidad celular directa, Hipertensión arterial sistémica crónica?

Las manifestaciones clásicas de la enfermedad, en orden de aparición son: edema, HTAS y proteinuria que, generalmente, se hacen manifiestas a partir de la semana 20 de la gestación. Algunas entidades preexistentes favorecen la presencia del cortejo patológico antes de la semana 20 tales como el embarazo molar, embarazo múltiple, nefropatía e HTAS previas,

nefropatía lúpica, esclerodermia y la vasculopatía sistémica por diabetes mellitus tipo 1 (“insulina-dependiente”) (1, 11).

Edema, HTAS y la proteinuria patológica no necesariamente pueden aparecer juntas ni en forma secuencial. Para fines prácticos, por tratarse la P-E de un estado hipertensivo, nuestro grupo ha propuesto a la HTAS como signo mayor de la enfermedad y al edema y la proteinuria anormal como datos secundarios o criterios menores ya que incluso pueden estar ausentes (1). En efecto, para algunos autores el diagnóstico de P-E puede hacerse con la presencia de HTAS y el consumo plaquetario demostrado por reducción de las cuentas en dos determinaciones diferentes (12).

La clasificación de la P-E que actualmente se maneja es básicamente la misma propuesta por la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) en 1972 y revisada en el año 1996 y 2002 (13) con algunas modificaciones (**cuadro IV**).

Cuadro IV.- Clasificación clínica de la preeclampsia-eclampsia

PREECLAMPSIA LEVE
PREECLAMPSIA SEVERA Sx HELLP Tipo I, II y III Sx HELLP “incompleto” Inminencia de Eclampsia
ECLAMPSIA Convulsiones Coma superficial, profundo

Durante la gestación, se diagnostica HTAS cuando la cifra sistólica se incrementa 30 y la diastólica 15 mmHg. (14) (1er y 5º ruido de la escala auscultatoria de Korotkoff), respectivamente, cuando se conocen las cifras basales antes del embarazo.

Cuando no se conocen las cifras de presión sanguínea basal el diagnóstico de HTAS se hace al detectar lecturas de la presión diastólica iguales o mayores a 90 mmHg en dos determinaciones o más con un intervalo de medición de al menos 6 horas en cualquier etapa del embarazo incluyendo al puerperio (14).

Se documenta preeclampsia leve (PL) con cifras de presión sanguínea de 140/90 mmHg hasta 160/110 mmHg en dos determinaciones con intervalo de medición de al menos 6 horas, de la semana veinte de la gestación en adelante incluyendo el puerperio acompañado generalmente de edema mínimo de los miembros pélvicos, proteinuria de una a dos cruces utilizando una tirilla reactiva en orina de muestra única (método cualitativo) o bien proteinuria ≤ 1 gr/orina de 24 horas (proteinuria tubular) (método cuantitativo) y sin evidencia clínica o paraclínica de daño a órgano blanco. Quizá, la única alteración de laboratorio de rutina de aparición temprana como parte de la PL, con mucho, sea la hiperuricemia (1, 8 11).

El diagnóstico de preeclampsia severa (PS) se basa en la detección de cifras de presión sanguínea $> 160/110$ mmHg en dos lecturas diferentes también con intervalo de medición de 6 horas o más acompañadas de proteinuria de tres a cuatro cruces en tirilla reactiva de muestra única (método cualitativo) o bien de ≥ 5 gr./orina de 24 horas (proteinuria glomerular)(método cuantitativo) con datos de lesión a órgano blanco tales como cerebro (cefalea intensa, vómito persistente o “en proyectil”, alteraciones visuales, crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, datos de focalización, hiperreflexia miotendinosa, signo de Babinski positivo, clonus), corazón y pulmones (estertores, edema agudo pulmonar, cianosis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), hígado (dolor epigástrico de semiología hepática, ictericia, amino transferasas y deshidrogenasa láctica (DHL) elevadas e hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa), riñones (oliguria es decir volumen urinario ≤ 400 ml/24 horas o bien uresis ≤ 17 ml/hora, retención azoada, IRA) o a nivel de la cascada de la coagulación (trombocitopenia con cuenta plaquetaria $\leq 150,000/mm^3$, anemia

hemolítica microangiopática, crenocitos o esquistocitos al frotis de sangre periférica, DHL elevada, hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, haptoglobina alterada, hemoglobina libre en sangre y orina) (1, 8, 11).

Se consideran fases particularmente importantes de severidad a los datos de inminencia de eclampsia (presión sanguínea descontrolada a pesar del tratamiento antihipertensivo adecuado y efectivo, cefalea intensa rebelde a analgésicos “habituales”, vómito persistente o “en proyectil”, hiperreflexia miotendinosa, clonus, signo de Babinski positivo y el dolor epigástrico en barra de semiología hepática), al síndrome HELLP clases I, II y III y al síndrome HELLP denominado “incompleto” (15).

Eclampsia es un término utilizado para describir la aparición de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas en una paciente embarazada o en el puerperio con signos y síntomas de preeclampsia. Nuestro grupo ha propuesto recientemente que la presencia de coma superficial y/o profundo en el contexto de PS se debe tomar como una categoría de la eclampsia, en el entendimiento que ambas formas clínicas (convulsiones y coma) traducen una emergencia hipertensiva neurológica (1, 11).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas (1, 8, 11) pero siempre incluyen a la HTAS (síndrome de vasoespasmo) como dato mayor y al edema y la proteinuria anormal como datos menores o secundarios (**cuadro V**).

Cuadro V.- Manifestaciones clínicas comunes de la preeclampsia-eclampsia

Presión sanguínea elevada (dato mayor)

Edema (dato menor):

Ganancia ponderal exagerada en corto tiempo

Godete positivo ($\geq 10\%$ sobrepeso)

Proteinuria anormal (dato menor):

Proteinuria tubular (≥ 300 mg hasta 1 gr/orina de 24 horas)

Síndrome nefrótico (proteinuria ≥ 3.5 gr/orina de 24 horas)

Lesión cerebral:

Cefalea intensa, rebelde a analgésicos “comunes”

Vómito persistente, “en proyectil”

Alteraciones visuales, visión borrosa, escotomas, ceguera

Crisis convulsivas “tipo gran mal”, focalización, coma

Lesión cardiopulmonar

Taquicardia rebelde a tratamiento antiarrítmico

Estertores, Edema agudo pulmonar cardiogénico

SIRPA, SIRA

Derrames (pleural, pericárdico)

Lesión hepática

Dolor epigástrico de semiología hepática

Hepatomegalia dolorosa

Ictericia

Ascitis, Esplenomegalia no palpable

Pruebas de funcionamiento alteradas (ver texto)

Lesión renal:

Oliguria (≤ 400 ml/día)

Hematuria micro-macroscópica

Sx nefrítico

Hiperazoemia prerrenal, IRA, IRC

Cascada de la coagulación

Trombocitopenia (Cuenta plaquetaria $\leq 150,000$ x mm^3)

Trombosis venosa, arterial

Hemorragia mucocutánea

Otras:

Rabdomiólisis

Una vez efectuado el diagnóstico de P-E se recomienda iniciar de inmediato el tratamiento que abarca medidas generales y específicas. Es necesario recordar que su terapéutica actual es sintomática y que la única medida específica es el retiro de la placenta, es decir la interrupción del embarazo (1, 8, 11).

El manejo de la paciente con PL es ambulatorio e incluye la dieta sin sal adicional, control de peso, reposo al menos por 90 minutos dos veces al día en decúbito lateral izquierdo, mejorar el estilo de vida en la medida de lo posible, incluir ejercicio moderado (caminata) e incrementar el aporte dietético de vitaminas (C y E), calcio y aceite de pescado (16). Aunque cuestionable, se recomienda la administración diaria de aspirina ® a dosis bajas (75 a 100 mg/día) sobre todo a pacientes con claros factores de riesgo para desarrollar P-E (17). Finalmente, el inicio del tratamiento antihipertensivo incluye la utilización de uno o varios de los medicamentos orales (18). La paciente se debe someter a una revisión periódica programada que abarca el examen clínico, ultrasonido obstétrico, perfil bioquímico, curva de tolerancia a la glucosa oral y los estudios pertinentes de maduración fetal. Todo esto para detectar complicaciones de manera temprana y realizar su envío oportuno a un centro especializado.

El tratamiento de la PS, síndrome HELLP completo e “incompleto”, inminencia de eclampsia y de la eclampsia con convulsiones y/o coma siempre es intrahospitalario. Las bases del tratamiento incluyen la expansión del volumen circulante, control de las cifras de la presión sanguínea, protección cerebral, tratamiento de la lesión endotelial y el manejo de las complicaciones (1, 6, 8, 11, 19).

El tratamiento conservador de la P-E está restringido a una serie de condiciones que incluyen la estabilización de la presión sanguínea materna, adecuada expansión vascular y ausencia de lesión a órgano blanco (20). Dada la evolución progresiva de la P-E la gran mayoría sino es que todas las pacientes con PS, síndrome HELLP completo e “incompleto”, inminencia de eclampsia y de eclampsia con convulsiones o coma tienen indicación de interrupción de la gestación (1, 6, 8, 11, 19).

Nuestro grupo recomienda un periodo de espera el cual es suficiente para iniciar el tratamiento integral y valorar la respuesta del binomio. También permite elaborar un plan de tratamiento conservador o bien la resolución del embarazo y la elección de la vía del parto

más conveniente (1, 21). La ejecución de éstas simples medidas de estabilización (**cuadro VI**), entre las que destaca el control de la presión sanguínea, ha permitido en nuestra Institución y en otras más del país y del extranjero la reducción de la morbilidad y mortalidad materna, no así la fetal (22).

Cuadro VI.- Criterios de estabilización materna en las pacientes con preeclampsia-eclampsia

1. TAM: 90 ± 5 mmHg
2. PVC: 6-10 cm. Agua
3. Uresis:
Pre y transoperatoria: 100 ml/Hr
Postoperatoria: 100-150 ml/Hr
4. Glucemia: < 160 mg./dL
5. Osmolalidad plasmática: 290-295 mOsm/L
6. Presión coloidosmótica: 24 ± 2 mmHg
7. pH arterial: 7.37-7.44
8. PaO₂: ≥ 85 mmHg, SaO₂: $\geq 90\%$
9. Hb: 10 gr./dL, Hcto: 30%
- ¹⁰. Cuenta plaquetaria: $\geq 50,000/\text{mm}^3$
11. Electrolitos séricos normales
12. Estado clínico libre de convulsiones o coma
13. Complicaciones en fase de corrección

El control de la presión sanguínea y la reposición del volumen circulante reducen el daño endotelial por estrés mecánico, mejoran la lesión de la pared vascular y la perfusión tisular con lo que corrige la isquemia, hipoxemia y la acidosis metabólica. Asimismo, el daño citotóxico, la producción y liberación de metabolitos tóxicos a nivel tisular se corrigen paulatinamente. El funcionamiento de los órganos afectados torna a lo normal entre ellos la filtración glomerular y la proteinuria (21). La presión sanguínea controlada también reduce la morbilidad y mortalidad materna al disminuir la frecuencia un evento vascular cerebral (EVC) (19) y mejora el riesgo quirúrgico y anestésico de las pacientes independientemente de que sean sometidas a un procedimiento programado o urgente.

El tratamiento antihipertensivo se basa en la administración oral (VO), sublingual (SL) o intravenosa (IV) de diversos agentes en forma individual o combinada los cuales se muestran en el **cuadro VII** (1, 6, 8, 11, 12, 18, 19, 21, 23).

Cuadro VII.- Agentes antihipertensivos utilizados en la preeclampsia-eclampsia

ORALES	SUBLINGUALES	INTRAVENOSOS
Metildopa Hidralazina Metoprolol Nifedipino Nimodipino Prazosina Isosorbide	Nifedipino Isosorbide	Nitroprusiato de sodio Diazóxido Nitroglicerina Hidralazina Labetalol Nimodipino Isoxsuprina

Otras medidas adicionales al tratamiento antihipertensivo de la P-E igualmente importantes son la expansión del volumen circulante, la administración de medicamentos protectores de la membrana neuronal, los agentes “barredores” de los radicales libres de oxígeno y los regeneradores de la célula endotelial (1, 6, 18, 19, 21).

La expansión del volumen circulante se logra con la administración cautelosa de soluciones cristaloides (glucosa al 10%, cloruro de sodio al 0.9%, ringer lactato o solución tipo Hartmann ®) concomitantemente con una poligelatina (haemaccel ®). Aunque de utilidad más restringida y discutible se suele administrar albúmina humana intravenosa para mejorar la PCO del plasma y expandir el volumen plasmático para corregir la reducción del flujo sanguíneo placentario (24). Plasma fresco congelado solo está indicado para corregir la deficiencia de factores de la coagulación que no están disponibles de manera individual y no como expansor del volumen circulante (24).

Entre los agentes protectores de la membrana neuronal están la fenitoína sódica, sulfato de magnesio, fenobarbital, nimodipina y los corticoides del tipo de la dexametasona). La vitamina C y E y el alopurinol se utilizan como agentes “barredores” de los radicales libres de oxígeno. Finalmente, el grupo de fármacos que por algún mecanismo se han relacionado con la reparación del endotelio lo forman el ácido acetilsalicílico, dazoxiben, dipiridamol, calcio antagonistas (nifedipina, nimodipina) y los nitratos. Todos estos medicamentos se comentan en detalle en otros trabajos (1, 6, 19).

El tratamiento integral de las pacientes con P-E debe ser integral y multidisciplinario. El manejo puede ser conservador o intervencionista. Solo los casos especialmente individualizados son candidatos al tratamiento conservador. Básicamente, se trata de mujeres con PL ó PS y presión sanguínea controlada, mínimo edema periférico, discreta proteinuria anormal y ninguna evidencia clínica y laboratorial de lesión a órgano blanco que cursan con edad gestacional igual o menor a las 34 semanas y sin ninguna complicación obstétrica (20). El seguimiento clínico periódico y el tratamiento sintomático tienen como finalidad preservar el embarazo hasta alcanzar viabilidad fetal para mejorar las condiciones del producto al nacimiento. La conducta expectante conlleva el peligro de aparición de complicaciones maternas y-o fetales que ponen en peligro la integridad del binomio. Aunque los grupos de

trabajo reportan resultados satisfactorios (12, 20), el análisis detallado de los casos arroja conclusiones poco alentadoras (25).

Las enfermas sometidas a un tratamiento intensivo intervencionista con medidas denominadas “agresivas” incluyendo la interrupción del embarazo tienen mejor pronóstico que las que se manejan con criterios terapéuticos débiles, poco fundamentados o incompletos. En el **cuadro VIII** se muestran las indicaciones de interrupción del embarazo en la P-E (1, 11, 12, 18).

Las pacientes con P-E que reciben cuidados intensivos y un tratamiento exhaustivo desarrollan complicaciones médicas menos graves y son sometidas a un menor número de intervenciones quirúrgicas. Adicionalmente, aún cuando se presente el síndrome de falla orgánica múltiple (FOM) o se necesite una o más reintervenciones en periodos cortos de tiempo, el tratamiento antes expuesto ha permitido reducir la morbilidad y mortalidad maternas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (26).

Cuadro VIII.- Indicaciones absolutas de interrupción del embarazo en la preeclampsia-eclampsia

MATERNAS:

1. Preeclampsia severa
2. Inminencia de Eclampsia
3. Síndrome de HELLP I, II, III
4. Síndrome de HELLP incompleto
5. Hematoma hepático roto o no roto
6. Eclampsia (convulsiones, coma)
7. Desprendimiento placentario
8. Complicación a órgano blanco
9. Paro cardio-respiratorio con producto viable
10. Paro cardio-respiratorio con óbito para descompresión de grandes vasos

FETALES:

1. Sufrimiento fetal agudo
2. Sufrimiento fetal crónico agudizado
3. Oligohidramnios
4. Retraso en el crecimiento intrauterino
5. Agudización de patología previa
(donde P-E acelera su evolución)

Complicaciones tardías de la preeclampsia-eclampsia

Tradicionalmente se ha considerado que la resolución de la P-E mediante la inmediata interrupción de la gestación y el tratamiento médico resuelve el problema y que la recuperación de la lesión multiorgánica es del 100%. Estudios clínicos de la última década muestran lo contrario.

El manejo exitoso de la enfermedad aguda de la paciente con P-E ha ocasionado que aparezcan complicaciones a largo plazo implicando órganos vitales que solo en años recientes se han documentado. Las complicaciones tardías de la P-E pueden dividirse en: complicaciones propias de la enfermedad, las causadas por el retraso o mal manejo de la lesión multiorgánica y las provocadas por la naturaleza misma del apoyo vital que proporciona el equipo médico (v.gr. ventilación mecánica). Las más frecuentes se enlistan en el **cuadro IX**. Una vez más, la documentación de estas lesiones crónicas resta validez a la hipótesis de la reversibilidad de la P-E

Además de las cardiovasculares y renales, se han descrito otras complicaciones tardías a nivel cerebral (27, 28) cardíaco (29, 30), pulmonar y hepático (31, 32) las cuales se comentan ampliamente en otros trabajos de revisión (33). Es muy llamativo que las alteraciones de la cascada de la coagulación y el daño hepático prácticamente no tienen secuelas a largo plazo. Posiblemente se debe a que son tejidos que tienen la capacidad de regenerarse íntegramente (33). En las siguientes líneas se detallan las complicaciones cardiovasculares y renales, principalmente.

La detección de las complicaciones tardías de la P-E ha cambiado su concepto de enfermedad reversible. La hipótesis de que la P-E era una condición reversible fué apoyada durante muchos años. Por ejemplo, en 1961, Adams y MacGillivray (34) mostraron que la prevalencia de hipertensión después de la PS no era significativamente diferente a la de mujeres nuligrávidas de la misma edad. En 1976 Chesley y cols. (35) mostraron que la distribución de los valores de la presión sanguínea sistólica y diastólica en el seguimiento de mujeres nulíparas con eclampsia correspondía a la de mujeres pareadas por edad. En 1981 Fisher y cols. (36) reportaron que en mujeres preeclámpticas, cuya biopsia renal solo mostraba datos de preeclampsia pura, la prevalencia de hipertensión durante el periodo de

Cuadro IX.- Complicaciones tardías en las pacientes con preeclampsia-eclampsia

Órganos blanco	Complicaciones
Cardiovascular	Hipertensión arterial crónica Infarto agudo al miocardio Arritmia prolongada Insuficiencia cardiaca Tromboflebitis Estenosis arterial o venosa Aterosclerosis acelerada
Renal	Fibrosis tubular Esclerosis glomerular Necrosis Cortical Bilateral Hipertensión arterial sistémica crónica Micro albuminuria Insuficiencia renal crónica
Cerebro	Micro infartos (Gliosis) Encefalopatía anoxo isquémica Muerte cerebral EVC (trombosis, hemorragia) Coma vigil Convulsiones Deterioro intelectual?
Pulmonar	Fibrosis intersticial Estenosis de la vía aérea Paquipleuritis Bronquiectasias
Psicológico	Desorden de estrés postraumático (PTSD)

seguimiento correspondía a la de mujeres con embarazo normal pareadas por edad. En 1988, Carleton y cols. (37) estudiaron un grupo de 26 mujeres preeclámplicas y otro de 23 con embarazo normal pareadas por edad, raza, paridad y peso a las que se sometió a un periodo promedio de seguimiento de 10 años para determinar la evolución posterior al parto de las cifras de presión sanguínea sistólica, diastólica y media. No encontraron diferencia significativa en la frecuencia de hipertensión o de las cifras de presión sanguínea diastólica y sí una pequeña pero significativa diferencia en la presión sanguínea sistólica aumentada en 9.3 mmHg la cual atribuyeron más bien a un error en el muestreo que a la propia preeclampsia.

Sin embargo, estudios más recientes han cuestionado la reversibilidad de la P-E. Por ejemplo, se ha sugerido que las mujeres quienes desarrollan preeclampsia tienen un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares tardías (38, 39, 40). Además, muchos factores de riesgo y las anomalías patofisiológicas de la preeclampsia son similares a las de la enfermedad de la arteria coronaria (38, 39, 40). La resistencia a la insulina ha sido implicada como un factor común. Ramsay y cols. (38) fueron los primeros en mostrar, mediante el uso de imágenes de láser doppler in vivo, alteraciones de la función microvascular en mujeres de 15 a 25 años de edad con embarazos complicados con preeclampsia. Así, la disfunción microvascular, la cual está asociada con resistencia a la Insulina, puede predisponer tanto a cardiopatía coronaria y preeclampsia. Los embarazos complicados con P-E pueden identificar a las mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedad vascular en la etapa tardía de su vida y proporcionar la oportunidad de modificar sus factores de riesgo entre ellos el estilo de vida (30).

Adicionalmente, la restricción del crecimiento en los productos es reconocido ahora como un factor de riesgo mayor para desarrollar aterosclerosis prematura lo cual es compatible con la hipótesis de los orígenes fetales de la enfermedad en el adulto. Otra vez, el síndrome de resistencia a la insulina se observa como la vía principal a través de la cual un ambiente intrauterino adverso -llámese restricción del crecimiento fetal o recién nacido con bajo peso en el caso de la PS- afecta negativamente la salud del adulto a largo plazo (41, 42).

Las mujeres con una historia de preeclampsia al parecer tienen un riesgo incrementado de

desarrollar HTAS crónica y-o mayor morbilidad por enfermedades cardiovasculares en la etapa tardía de su vida. En 1995, Nissel describió que las mujeres parecen tener más hipertensión crónica 7 años después de un embarazo complicado con hipertensión comparadas con un grupo control (43). Ingens y cols. (44) también publicaron un estudio de 626, 272 nacimientos vivos en Noruega entre 1967 a 1992. El riesgo de muerte por causas cardiovasculares entre las mujeres con preeclampsia y parto pretérmino fue de 8.12 veces más alto que el de un grupo de referencia (mujeres quienes murieron por causas cardiovasculares quienes tuvieron embarazos de término sin preeclampsia).

Para Smith y cols., la preeclampsia, el bajo peso al nacer para la edad gestacional de los productos y el parto pretérmino son condiciones relacionadas a la presentación de cardiopatía isquémica en etapa tardía en las mujeres que presentaron las tres condiciones juntas en sus embarazos con riesgo 7 veces mayor en comparación con mujeres que no las presentaron (45).

A nivel renal también existe evidencia de complicaciones crónicas por P-E (**cuadro X**). Las biopsias renales estudiadas postmortem han revelado que además de la clásica lesión glomerular o endoteliosis, están presentes la nefroesclerosis y otras anomalías renales en el 9.2% de las mujeres primigrávidas y en el 37% de las multíparas (36). Uno pudiera pensar que algunas de éstas pacientes llegaran a desarrollar nefropatía crónica en etapas posteriores de su vida, sin embargo los estudios de seguimiento no son consistentes. Reitter y cols. (46) en un estudio de seguimiento de mujeres con preeclampsia con duración de 3 meses a 6 años encontraron nefropatía en solo el 2.3%. Sibai y cols. (47) reportaron la función renal a largo plazo después de un embarazo complicado con preeclampsia o síndrome HELLP. Sus hallazgos sugieren que la preeclampsia con o sin insuficiencia renal no afecta la función renal a largo plazo.

En un estudio de seguimiento de 10 años, Asmas y Maayah (48) encontraron microalbuminuria significativa, un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, en el 23% de las mujeres quienes tuvieron preeclampsia mientras que la microalbuminuria solo estuvo presente en solo el 3% de las mujeres quienes tuvieron un embarazo normotenso. Recientemente Jacquemyn y cols. (49) no reportaron diferencia en la función renal en mujeres con síndrome HELLP luego de un periodo de seguimiento ≥ 5 años en comparación con

Cuadro X.- Reportes de la lesión renal crónica por preeclampsia-eclampsia

Autor	Tipo de estudio	Complicación	Frecuencia
1981 Fisher ³⁶	P-E y Biopsia renal postmortem	Nefrosclerosis	9.2% primigrávidas 37% multíparas
1994 Reitter ⁴⁶	Cohorte. Preeclampsia. Seguimiento de 3 meses a 6 años	Nefropatía	2.3%
1995 Sibai ⁴⁷	Cohorte. Sx HELLP.	Función renal	Ninguna diferencia
2000 Asmas ⁴⁸	Cohorte. Preeclampsia. Seguimiento ≥ 10 años	Micro albuminuria	23% preeclámpticas 3% normotensas
2004 Jacquemyn ⁴⁹	Cohorte. Sx HELLP. Seguimiento ≥ 5 años	Función renal	Ninguna diferencia
2001 García ⁵⁰	Cohorte P-E Seguimiento de 6 semanas a 3 años	Hipertensión arterial Nefropatía (DCrE \leq 60 ml/min.)	28% (6 semanas) 4% (8 semanas) 13% (8 semanas) 6% (3 años)

un grupo control que cursó con embarazo normotenso.

En nuestro hospital, García y cols. (50) reportaron los resultados del seguimiento de un grupo de 68 pacientes con P-E en las que fue posible evaluar la presión sanguínea y la función renal a las 6, 8 semanas y a los 3 años a partir de la interrupción del embarazo. Encontraron 28% de hipertensión a las 6 semanas y 4% a las 8 semanas. En 9 pacientes (13%) se demostró lesión renal (definida como $\text{DCrE} \leq 60 \text{ ml/min.}$) a las 8 semanas de las cuales 4 (6%) estaban siendo tratadas en un servicio de nefrología por nefropatía crónica a los 3 años. Los datos indican que la P-E dista mucho de ser la enfermedad reversible que por mucho tiempo se ha preconizado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

P-E no es una enfermedad reversible. De las lesiones agudas que progresan a la cronicidad destacan las cardiovasculares y renales cuya traducción clínica es la HTAS y la nefropatía crónica de diversos grados que incluye tanto el deterioro de la función renal como la microalbuminuria persistente. Todos ellos son plenamente identificados hoy día como factores de mal pronóstico para el funcionamiento cardiaco, vascular y renal a largo plazo.

En México son escasos los estudios de seguimiento tardío de las pacientes con P-E. En nuestro hospital, García y cols. (50) en el año 2001 lograron estudiar un grupo de 68 pacientes con P-E hasta por 3 años a partir de la interrupción de la gestación. . Encontraron alto porcentaje de casos con HTAS (28% a las 6 semanas y 4% a las 8 semanas) y de nefropatía (13% a las 8 semanas y 6% a los 3 años). Estas cifras y las citadas por otros autores (46-50) muestran claramente que P-E no es una enfermedad reversible al interrumpir la gestación y que el problema es de consideración entre la población de mujeres que desarrollan P-E como complicación de su embarazo.

La importancia clínica de las complicaciones cardiovasculares y renales no solo es clínica sino epidemiológica, económica y social. Adicionalmente, debido a que la P-E es una enfermedad muy común en los países “en vías de desarrollo” entre ellos nuestro país, su magnitud aumenta por lo que resulta necesario el estudio de la enfermedad a todos niveles para implementar medidas efectivas de prevención primaria, diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y limitación de secuelas a largo plazo.

El presente estudio es un ensayo clínico que pretende evaluar si existe modificación en la evolución natural de las complicaciones tardías de la P-E en el orden de la HTAS y la nefropatía crónica incluyendo la microalbuminuria mediante la administración de losartán potásico. Trata de demostrar si es un agente susceptible de acortar el periodo de normalización de la TA y con ello favorecer la recuperación de la función renal y la microalbuminuria.

JUSTIFICACION

Existe evidencia de similitud en la patofisiología de las complicaciones tardías de la P-E y la aterosclerosis del adulto. El común denominador es la lesión aguda que evoluciona a la cronicidad debido al estrés oxidativo, peroxidación lipídica, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia y la proliferación endotelial y de las células de músculo liso vascular, entre otros mecanismos (51). Los factores que predisponen al desarrollo de la aterosclerosis lo son también para la P-E: obesidad, diabetes, trombofilias, hipercolesterolemia, edad avanzada, dislipidemia, HTAS preexistente, enfermedades autoinmunes (vasculitis), anticuerpos anticardiolipina y trombofilias (mutación del factor II o del factor V de Leiden. Más aún, la P-E es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria aún después de ser ajustada para otros factores de riesgo (46).

Se han ensayado diversos medicamentos para detener el daño endotelial, regenerar los vasos sanguíneos y controlar la TA con el objetivo de evitar lesión de órganos blanco a largo plazo. Los agentes bloqueadores de los receptores tipo 1 de la AII (AT_1) han resultado muy atractivos, en especial losartán potásico. Se trata del primer antagonista específico, no peptídico, de los receptores AT_1 que se ha ensayado desde la década de los 1990's (52). Químicamente se describe como la sal monopotásica del 2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil] -4-il) metil]-1*H*-imidazol-5-metanol. Su fórmula empírica es $C_{22}H_{22}ClKN_6$ (53).

Losartán potásico se une selectivamente al receptor AT_1 para bloquear todas las acciones fisiológicamente importantes de la AII en la regulación cardiovascular. No se une ni bloquea otros receptores hormonales, enzimas o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular. Tampoco altera la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por lo tanto no modifica la vía metabólica de las Bradicininas. En la sección de variables independientes se describe la farmacocinética de la droga.

Como antihipertensivo es eficaz para reducir la TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD), preferentemente ésta última. Tiene mejores resultados clínicos y menos efectos colaterales

que los inhibidores de la ECA tales como captopril y enalapril. En ensayos clínicos controlados ha sido tan efectivo como atenolol, felodipina o amlodipino.

Losartán potásico reduce la TAS y la TAD de manera proporcional a las cifras pretratamiento incluyendo la HTAS grave. Antes de su administración debe corregirse el estado del volumen plasmático de los pacientes. No se ha observado hipotensión severa luego de la primera dosis del medicamento. En condiciones dietéticas de alto y bajo contenido de sodio, no altera el índice de filtración glomerular (IFG), el flujo plasmático renal efectivo (FPRE) ni la fracción de filtración (FF) (54). También reduce la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y retrasa la progresión de la nefropatía a la etapa terminal. En efecto, el estudio RENAAL demostró en un periodo de seguimiento de 4 años que el grupo de diabéticos tipo 2 que recibió losartán potásico a dosis de 50-100 mg. VO / día presentó un número menor de casos que duplicaron su nivel de creatinina sérica inicial y con ello un menor número de enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (55).

La nefroprotección por losartán potásico muy probablemente se debe a sus efectos hemodinámicos (corrección de la presión sanguínea y de la presión intracapilar glomerular) como al bloqueo propiamente dicho de los receptores AT_1 y la respuesta de las células endoteliales y de músculo liso vascular. Los receptores AT_1 son considerados clásicos ya que son mediadores de los efectos deletéreos conocidos de AII (liberación de aldosterona, vasoconstricción y proliferación celular). Los estudios “in vitro” han mostrado que las células del músculo liso vascular en cultivo, las cuales contienen únicamente receptores AT_1 proliferan después de la exposición a AII y que el pretratamiento con losartán puede revertir éste proceso (56).

Las características antes descritas hacen de losartán potásico un agente antihipertensivo elegible para modificar la lesión vascular tardía por P-E. Sin embargo, tiene el inconveniente de estar contraindicado durante el embarazo, salvedad que superamos al administrarlo solamente en el puerperio de pacientes con P-E que incluso no están alimentando a sus recién nacidos al seno materno. Losartán potásico reduce la TA de forma gradual y paulatina tras la primera dosis. Sin embargo, los efectos antihipertensivos máximos se observan de tres a seis semanas después del inicio del tratamiento. Esta otra salvedad ha sido resuelta en nuestro

estudio al incrementar la dosis a 100 mg. / día para obtener efectos más tempranos. Con estos ajustes a su administración, decidimos elaborar el presente protocolo de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuales son los resultados del tratamiento de la hipertensión arterial posparto en pacientes con preeclampsia severa (PS) tratadas con losartán potásico?

OBJETIVO

Comparar los resultados del tratamiento de la hipertensión arterial posparto en pacientes con PS tratadas con losartán potásico vs tratamiento habitual o estandar.

HIPOTESIS

Hipótesis Alternativa

Losartán potásico agregado al tratamiento antihipertensivo estándar en el puerperio de la PS, tiene mejores resultados que el tratamiento estándar

Hipótesis nula

Losartán potásico agregado al tratamiento antihipertensivo estándar en el puerperio de la PS, tiene los mismos resultados que el tratamiento estándar

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA AMBOS GRUPOS

Criterios de inclusión

- 1.- Mujeres de cualquier edad y paridad.
- 2.- Con embarazo ≥ 20 semanas.
- 3.- Diagnóstico de PS según los criterios de la ACOG de 1972 y revisados en 1996 (57) que básicamente son los mismos de la norma institucional del IMSS que rigen en la UCIA (58).
- 4.- Pacientes de la UCIA y con atención el parto en nuestro hospital.
- 5.- Que cursaran con puerperio inmediato en la unidad.
- 6.- Con vía oral permisible para administrar los medicamentos.
- 7.- Sin alimentación de sus productos al seno materno.
- 8.- Consentimiento escrito firmado (anexo 1).

Criterios de exclusión

- 1.- P-E recurrente.
- 2.- Antecedente de HTAS crónica.
- 3.- Antecedente de nefropatía primaria o secundaria crónica.
- 4.- Con complicaciones graves que impidieron, por ética, experimentar (eclampsia, síndrome HELLP, sangrado del tubo digestivo alto).

Criterios de eliminación

- 1.- Pacientes que abandonaron el tratamiento, que no acudieron a sus citas.
- 2.- Interrupción del tratamiento (traslado a otra unidad, reintervención, etc.).
- 3.- Intolerancia, alergia, idiosincrasia al fármaco.

TIPO DE INVESTIGACION

Cuasiexperimento: ensayo clínico longitudinal, prospectivo, comparativo, prolectivo, con aleatorización de las pacientes.

Se consideró cuasiexperimento por carecer de un grupo placebo y de cegamiento .

POBLACION, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Población.-

Todas las pacientes embarazadas con PS que ingresaron a la UMAE HGO No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, México, DF.

Población muestreada.-

Todas las pacientes embarazadas con PS que ingresaron a la UCIA del mismo hospital.

Muestra.-

Todas las pacientes embarazadas con PS que ingresaron a la UCIA del mismo hospital y que reunieron los criterios de selección.

Método de muestreo.-

Probabilístico (aleatorización simple).

Cálculo del tamaño de muestra (59).-

Tamaño provisional de la muestra = $\frac{\text{varianza de la muestra}}{\text{varianza de la población}}$

$$n' = \frac{S^2}{V^2} =$$

Se corrige ajustándose si se conoce el tamaño de la población.

$$n = \frac{n'}{1 + n'/N}$$

Donde:

N = tamaño de la población.

\bar{y} = valor promedio de una variable, es decir un caso por tratamiento.

Se = error estándar = 0.015

V^2 = varianza de la población.

S^2 = varianza de la muestra.

n' = tamaño de la muestra sin ajustar.

n = tamaño de la muestra ajustada.

Por lo tanto:

$N = 650$ pacientes con P-E en un año (población).

$\bar{y} = 1$ caso por tratamiento.

Se = 0.015

$V^2 = (0.15)^2 = 0.0225$

$S^2 = p(1-p) = 0.95(1-0.95) = 0.0475$

Finalmente:

$$n' = \frac{S^2}{V^2} = \frac{0.95(1-0.95)}{(0.15)^2} = \frac{0.0475}{0.0225} = 19 \text{ casos calculado con } N = 650$$

$$n = \frac{n'}{1 + n'/N} = \frac{19}{1 + (19/650)} = \frac{19}{1.0292} = 18.46 \text{ casos con } N = 650$$

Conclusión:

$n' = 19$ casos con $n = 650$

$n = 18.46$ con $n = 600$

METODOLOGIA EXPERIMENTAL

El estudio comenzó una vez que las pacientes con PS reingresaron a la UCIA procedentes de quirófano o de labor luego de la atención el parto y terminó el día 90 del puerperio.

De inicio, todas las pacientes que se incluyeron en el estudio se sometieron al tratamiento conforme lo indica la norma técnica del IMSS y recibieron el tratamiento común el cual se muestra en el **cuadro XI**.

Igualmente, en sala general recibieron los cuidados y las medidas terapéuticas que indica la normatividad institucional. Conforme su evolución clínica y de laboratorio el personal médico de la UCIA responsable del presente estudio efectuó los cambios pertinentes del tratamiento de las pacientes. A su egreso del hospital las enfermas fueron citadas como ambulatorias a la consulta externa del servicio de Medicina interna (consultorio 15), el mismo día fueron tomadas las muestras para los exámenes de laboratorio clínico de control.

Cuadro XI.- Tratamiento común para todas las pacientes en la unidad de cuidados intensivos adultos

1. 1.- Solución Hartmann ® 1000 ml IV para 8 hr.
2. 2.- Albúmina humana al 20%.
3. Un frasco de 50 ml IV cada 8 hr.
4. (a pasar en 30 min.).
5. 4.- Poligelatina (Haemaccel ®).
6. 500 ml IV a requerimiento
7. (para mantener la PVC entre 6 a 10 cm. de agua).
8. 5.- Dexametasona 8 mg IV cada 8 hr.
9. 6.- Fenilhidantoína sódica 125 mg IV cada 8 hr.
10. 7.- Omeprazol 40 mg IV cada 12 hr.
11. 8.- Derivados de sangre: a requerimientos.
12. (plasma fresco congelado, concentrado eritrocitario,
13. concentrado plaquetario, crioprecipitados)

Grupos de estudio

Todas las pacientes que reunieron los criterios de selección se sometieron a un muestreo probabilístico de aleatorización simple (edad con número non = tratamiento estándar. edad con número par = tratamiento estándar más losartán potásico) determinado por el médico tesista o el investigador responsable para formar los dos grupos de tratamiento antihipertensivo (tratamiento antihipertensivo sin y con losartán) como se muestra en el **cuadro XII**.

Cuadro XII.- Grupos de estudio

Grupo	Medicamentos
Grupo A.- Tratamiento estándar	Metildopa 500 mg VO cada 8 horas Hidralazina 50 mg VO cada 6 horas Metoprolol 100 mg VO cada 12 horas
Grupo B.- Tratamiento experimental	Mismos medicamentos más Losartán potásico 100 mg VO cada 24 horas (AM) (2 grageas de 50 mg. juntas)

Protocolo de administración

Ambos grupos de pacientes recibieron los medicamentos antihipertensivos a las dosis e intervalos de administración asignados a su grupo mismos que se modificaron durante su participación en el estudio en base a la evolución de las cifras de tensión arterial y los resultados de los exámenes de laboratorio.

Se practicaron un total de 6 evaluaciones (al inicio del estudio y a los días 7, 15, 30, 60 y 90 del puerperio) que incluyeron un examen clínico y pruebas de laboratorio. En el **cuadro XIII** se muestran los parámetros de seguimiento en cada evaluación.

Cuadro XIII.- Parámetros de seguimiento durante el estudio

Parámetros clínicos	Parámetros del laboratorio
TA sistólica TA diastólica TA media Volumen urinario en 24 horas	Creatinina sérica (mg/dL) Proteinuria a.- Tirilla de labstix en orina de muestra única b.- En recolección de orina de 24 hr. Depuración de la creatinina endógena (ml/min/1.73 m ² SC)

TA = tensión arterial

Para fines del estudio, en cada evaluación se registraron la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), la creatinina sérica (SCr), la depuración de creatinina endógena (DCrE) y la proteinuria.

Cuando se necesitó modificar las dosis de medicamentos antihipertensivos a lo largo del estudio primero se redujo y-o suspendió de metildopa, luego la de hidralazina y finalmente de losartán.

Cuando se presentó HTAS descontrolada durante el seguimiento (intra o extrahospitalaria) las pacientes de ambos grupos recibieron cualquiera de las siguientes opciones de tratamiento de rescate:

- a).- Nifedipina 10 mg sublingual cada 20 min.
- b).- Hidralazina 20 mg bolo IV cada 20 min.
- c).- Nifedipina 30 mg VO cada 12 horas.

Si alguna paciente de cualquiera de los grupos dejó de recibir los antihipertensivos orales antes del término del estudio, se registró como tal y se siguió evaluando con la periodicidad correspondiente hasta el término del protocolo.

En cada revisión, la TAS, TAD y TAM fueron registradas indistintamente por alguno de los médicos investigadores con la técnica estándar utilizando un baumanómetro aneróide previamente calibrado. La TAS y TAD se tomaron como el 1er y 5º ruido de la escala auscultatoria de Korotkoff. Se dio una solicitud de exámenes de laboratorio en cada visita. La información clínica y de laboratorio necesaria se tomó del expediente y se manejó confidencialmente. El evento de desenlace fue el día 90 del puerperio.

DETERMINACION DE LAS VARIABLES

Se determinaron las siguientes variables para cada grupo (**cuadro XIV**).

Cuadro XIV.- Determinación de variables

Variable independiente	Variables dependientes
Grupo A.- Tratamiento antihipertensivo estándar (Metildopa , hidralazina , metoprolol)	TA sistólica TA diastólica TA media
Grupo B.- Tratamiento antihipertensivo estándar más losartán potásico. (Metildopa , hidralazina , metoprolol , losartán potásico)	Proteinuria Depuración de la creatinina endógena
Tipo de variable : Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de variable Cuantitativa
Nivel de medición Discreta	Nivel de medición Discreta
Unidades de medición: Tratamiento A Tratamiento B	Unidades de medición mmHg, mg/dL, ml/min/1.73 m ² SC y mg/24 hr.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Definición conceptual: Medicamento o grupo de medicamentos que se administran para controlar o erradicar una enfermedad.

Definición operacional: Medicamentos administrados a las pacientes puérperas con preeclampsia severa, metildopa, hidralazina y metoprolol para el grupo A y metildopa, hidralazina, metoprolol y losartan (para el grupo B).

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: Tratamiento A (metildopa, hidralazina, metoprolol), tratamiento B (metildopa, hidralazina, metoprolol y losartan).

VARIABLES DEPENDIENTES

TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (TAS)

Definición conceptual.- Es el máximo de la curva de presión en las arterias y que ocurre cerca del principio del ciclo cardiaco durante la sístole o contracción ventricular.

Definición operacional.- TA sistólica se tomó como el 1er ruido de la escala auscultatoria de Korotkoff.

Tipo de variable.- Cuantitativa

Escala y unidad de medición.- Los valores de la presión sanguínea se expresan en milímetros de mercurio (mm/Hg)

TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (TAD).-

Definición conceptual: Es el valor mínimo de la curva de presión en la fase de diástole o relajación ventricular del ciclo cardiaco.

Definición operacional.- TA diastólica se tomó como el 5° ruido de la escala auscultatoria de Korotkoff.

Tipo de variable.- Cuantitativa

Escala y unidad de medición.- Los valores de la presión sanguínea se expresan en milímetros de mercurio (mm/Hg)

TENSIÓN ARTERIAL MEDIA (TAM).-

Definición conceptual.- Es la presión arterial promedio en un ciclo cardíaco completo.

Definición operacional.- Es la media aritmética de los valores de las presiones sistólica y diastólica, se calculó con la siguiente fórmula:

$$TAM = \frac{TAS - TAD}{3} + TAD$$

Tipo de variable.- Cuantitativa

Escala y unidad de medición.- Los valores de la presión sanguínea se expresan en milímetros de mercurio (mm/Hg)

Control de la TA

Las cifras de TAS, TAD y TAM se consideraron como cifras de “control tensional” o meta terapéutica a las siguientes:

$$TAS \leq 130 \text{ mm Hg.}$$

$$TAD \leq 80 \text{ mm Hg.}$$

$$TAM = 90 \pm 5 \text{ mm Hg.}$$

PROTEINURIA

Definición conceptual.- Es la cantidad de proteínas plasmáticas que aparecen en una muestra de orina recolectada en 24 horas. La proteinuria ≥ 300 mg / 24 horas se considera patológica

Definición operacional.- Se determina en una muestra de orina recolectada en 24 horas , el reporte de la misma se hace con un método cualitativo mediante una tira reactiva comercial.

Tipo de variable.-Cuantitativa

Escala y unidad de medición.- Se reporta en mg/dL o bien en mg/24 horas.

DEPURACIÓN DE LA CREATININA ENDÓGENA

Definición conceptual.-La depuración de la creatinina endógena (DCrE) en orina de 24 hr. se refiere a la cantidad de volumen plasmático que debe pasar por los riñones para ser ultra filtrado y formar la orina necesaria para hacer posible el aclaramiento de un soluto sanguíneo, en éste caso la Cr endógena.

Definición operacional.- Existen fórmulas rápidas para calcular la DCrE, la que con mayor frecuencia se utiliza es la fórmula de Cockcroft-Gault (81, 82):

$$DCrEc = [140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)} / Cr \times 72]$$

El resultado final se debe multiplicar por la constante 0.85 para el sexo femenino.

Tipo de variable.-Cuantitativa

Escala y unidad de medición.- El resultado se reporta en mililitros por minuto en relación al área de superficie corporal del sujeto en metros cuadrados.

RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Durante su estancia hospitalaria en la UCIA y en sala general los datos fueron tomados del expediente clínico y reporte del laboratorio de cada paciente. En el caso de las revisiones ambulatorias, es decir a los 7, 15, 30, 60 y 90 días las pacientes fueron citadas y revisadas en el consultorio # 15 de la consulta externa del servicio de Medicina interna de la UMAE HGO 3 CMN “La Raza” con exámenes de laboratorio previamente solicitados para continuar con su seguimiento periódico. La recolección de los datos se registró en una hoja especial elaborada para tal efecto la cual se muestra en la sección de anexos.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rango, desviación estándar) además de estadística inferencial (pruebas t de Student y chi cuadrada)

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apegó a las recomendaciones y aspectos éticos de la declaración de la 18ª asamblea médica mundial de Helsinki, Finlandia de 1964 y revisada por la 29ª asamblea médica mundial de Tokio, Japón en 1995. Se apegó a la ley general de salud de nuestro país y a la norma técnico médica para la prevención y manejo de la preeclampsia-eclampsia del IMSS de enero de 1995 (58).

La información personal de las pacientes y los resultados de la investigación se manejaron bajo absoluta secrecía y confidencialidad.

RESULTADOS

Se estudiaron 39 pacientes embarazadas con PS, 14 de ellas formaron el grupo A (tratamiento estándar) y 25 el grupo B (tratamiento estándar más losartán potásico (**figura 2**)).

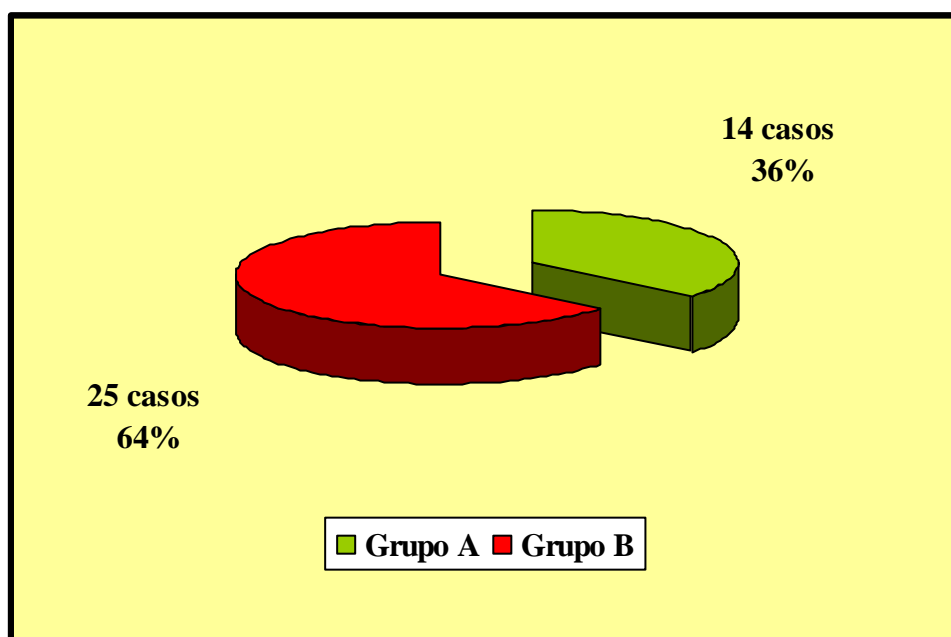


Figura 2.- Distribución de 39 pacientes por grupos de estudio: grupo A tratamiento estándar y grupo B tratamiento estándar más losartán potásico.

Los datos generales de las pacientes de ambos grupos se muestran en el **cuadro XV**.

Cuadro XV.- Datos generales maternos por grupos de estudio al inicio.

Parámetros	Grupo A n = 14	Grupo B n = 25	Valor <i>p</i>
No. casos	14	25	--
Edad materna (años) (rango)	29.21 ± 5.87 (19 a 39)	26.6 ± 5.36 (20 a 36)	6.39
Paridad (mediana)	2	2	---
Edad gestacional (semanas) (rango)	31.78 ± 3.72 (25 a 37)	33.8 ± 3.66 (26 a 39)	0.09
Peso (Kg.)	76.87 ± 17.58	68.88 ± 13.60	0.12
Talla (mt.)	1.60 ± 0.05	1.54 ± 0.07	0.20
Indice de masa corporal	30.7 ± 7.01	28.6 ± 4.6	0.25
Urea (mg/dL)	23.35 ± 9.31	27 ± 12.02	0.33
Nitrógeno de la urea (mg(dL)	10.92 ± 4.32	12.64 ± 5.65	0.33
Acido úrico (mg(dL)	5.76 ± 1.15	5.35 ± 1.63	0.41
Glucosa (mg/dL)	111.07 ± 48.11	115.84 ± 98.08	0.86
Proteinuria (gr/día)	3.68 ± 0.31	3.27 ± 0.38	0.74
Depuración de la creatinina endógena (ml/min/1.73 m ² SC)	154.46 ± 46.59	139.85 ± 48.85	0.36

En el **cuadro XVI** se muestra la asistencia de las pacientes a cada evaluación a lo largo del estudio por grupos.

Cuadro XVI.- Asistencia de las pacientes en cada evaluación durante el estudio por grupos.

Grupo	Evaluaciones					
	Inicial (inmediato al parto)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A						
No. casos	14	14	12	11	11	14
(%)	(100)	(100)	(85)	(78)	(78)	(100)
Grupo B						
No. casos	25	24	20	22	20	22
(%)	(100)	(96)	(80)	(88)	(80)	(88)

En el **cuadro XVII** se muestra el número de medicamentos antihipertensivos que recibieron las pacientes del grupo A en cada evaluación.

Cuadro XVII.- Número de medicamentos antihipertensivos que recibieron las pacientes del grupo A en cada evaluación.

Número de medicamentos administrados	Número de casos por cada evaluación					
	Inicial (inmediato al parto)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Ninguno	0	0	3	5	9	10
1	0	3	5	5	5	3
2	4	5	5	4	0	1
3	7	4	1	0	0	0
4	3	2	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
Total de casos	14	14	14	14	14	14

En el **cuadro XVIII** se muestra el número de medicamentos antihipertensivos que recibieron las pacientes del grupo B en cada evaluación. Como se puede observar, 24% (6 pacientes) terminaron el estudio con cifras controladas de la presión sanguínea a expensas de la administración de losartán potásico a dosis terapéuticas como monoterapia.

Cuadro XVIII.- Número de medicamentos antihipertensivos que recibieron las pacientes del grupo B en cada evaluación.

Número de medicamentos administrados	Número de casos por cada evaluación					
	Inicial (inmediato al parto)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Ninguno	0	1	6	6	15	19
Solo Losartán	0	4	8	16	10	6
Losartán y 1 antihipertensivo	2	8	7	2	0	0
Losartán y 2 antihipertensivos	8	7	3	1	0	0
Losartán y 3 antihipertensivos	14	5	1	0	0	0
Losartán y 4 antihipertensivos	1	0	0	0	0	0
Total de casos	25	25	25	25	25	25

En el **cuadro XIX** se muestra la dosis diaria de Losartán potásico que recibieron las pacientes del grupo B en cada evaluación.

Cuadro XIX.- Dosis diaria de Losartán potásico que recibieron las pacientes del grupo B en cada evaluación.

Dosis diaria de Losartan	Número de casos por cada evaluación					
	Inicio (inmediato al parto)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Nada	0	1	6	6	15	19
50 mg cada 24 hr	0	2	7	8	7	4
50 mg cada 12 hr	25	20	12	11	3	2
50 mg cada 8 hr	0	1	0	0	0	0
100 mg cada 12 hr	0	1	0	0	0	0
Total de casos	25	25	25	25	25	25

En el **cuadro XX** se muestra comparativamente el número de medicamentos por paciente que recibieron las enfermas del grupo A y B al inicio y al final de la investigación.

Cuadro XX.- Comparación del número de medicamentos por paciente que recibieron las enfermas del grupo A y B al inicio y al final de la investigación.

Número de medicamentos administrados	Inicio		Final	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Ninguno	0	0	10	19
1	0	0	3	6
2	4	2	1	0
3	7	8	0	0
4	3	14	0	0
5	0	1	0	0
Total de casos	14	25	14	25

TENSION ARTERIAL

En el **cuadro XXI** se muestra la media de las cifras de la TAS, TAD y TAM (mmHg) del grupo A en cada revisión.

Cuadro XXI.- Promedio de las cifras de la tensión arterial sistólica, diastólica y media de las pacientes del grupo A (control) en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (inmediato al parto)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Tensión arterial sistólica (mmHg)	133.42 ± 12.58	121.42 ± 10.27	126.16 ± 9	120.90 ± 10.44	120 ± 8.94	117.14 ± 14.37
Tensión arterial diastólica (mmHg)	84 ± 8.63	77.85 ± 6.99	80.83 ± 7.92	75.45 ± 6.87	74.09 ± 7.35	77.85 ± 14.23
Tensión arterial media (mmHg)	100.96 ± 9.72	92.31 ± 7.40	95.23 ± 7.71	90.87 ± 6.15	88.3 ± 6.32	91.40 ± 13.19

En el **cuadro XXII** se muestran la media de las cifras de a TAS, TAD y TAM (mmHg) del grupo B en cada revisión.

Cuadro XXII.- Promedio de las cifras de la tensión arterial sistólica, diastólica y media de las pacientes del grupo B (losartán) en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135.84 ± 14.39	124.95 ± 12.14	119 ± 8.52	117.5 ± 11.52	115 ± 14.68	110.71 ± 10.03
Tensión arterial diastólica (mmHg)	83.08 ± 9.58	79 ± 8.58	78 ± 6.95	73.18 ± 9.45	69.5 ± 10.99	72.61 ± 9.16
Tensión arterial media (mmHg)	100.74 ± 10.09	95.03± 8.91	91.95 ± 7.14	87.91 ± 8.85	84.46 ± 11.96	84.12 ± 11.85

En el **cuadro XXIII** se muestra comparativamente la media de las cifras de la TAS (mmHg) de ambos grupos en cada revisión.

Cuadro XXIII.- Comparación de la media de las cifras de la tensión arterial sistólica (mmHg) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A	133.42 ± 12.58	121.42 ± 10.27	126.16 ± 9	120.90 ± 10.44	120 ± 8.94	117.14 ± 14.37
Grupo B	135.84 ± 14.39	124.95 ± 12.14	119 ± 8.52	117.5 ± 11.52	115 ± 14.68	110.71± 10.03
Valor p	0.60	0.36	0.11	0.41	0.31	0.12

En el **cuadro XXIV** se muestra comparativamente la media de las cifras de la TAD (mmHg) de ambos grupos en cada revisión.

Cuadro XXIV.- Comparación de la media de las cifras de la tensión arterial diastólica (mmHg) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A	84 ± 8.63	77.85 ± 6.99	80.83 ± 7.92	75.45 ± 6.87	74.09 ± 7.35	77.85 ± 14.23
Grupo B	83.08 ± 9.58	79 ± 8.58	78 ± 6.95	73.18 ± 9.45	69.5 ± 10.99	72.61 ± 9.16
Valor p	0.76	0.67	0.29	0.48	0.22	0.19

En el **cuadro XXV** se muestra comparativamente la media de las cifras de la TAM (mmHg) de ambos grupos en cada revisión.

Cuadro XXV.- Comparación de la media de las cifras de la tensión arterial media (mmHg) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A	100.96 ± 9.72	92.31 ± 7.40	95.23 ± 7.71	90.87 ± 6.15	88.3 ± 6.32	91.40 ± 13.19
Grupo B	100.74 ± 10.09	95.03 ± 8.91	91.95 ± 7.14	87.91 ± 8.85	84.46 ± 11.96	84.12 ± 11.85
Valor <i>p</i>	0.94	0.34	0.23	0.32	0.35	0.09

En el **cuadro XXVI** se muestra comparativamente la media de las cifras de la TAS, TAD y TAM (mmHg) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio (**figuras 3, 4 y 5**).

Cuadro XXVI.- Comparación de la media de las cifras de la tensión arterial sistólica, diastólica y media de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

Parámetro	Grupo A	Grupo B	Valor <i>p</i>
Tensión arterial sistólica inicial (mmHg)	133.42 ± 12.58	135.84 ± 14.39	0.60
Tensión arterial sistólica final (mmHg)	117.14 ± 14.37	110.71 ± 10.03	0.12
Tensión arterial diastólica inicial (mmHg)	84 ± 8.63	83.08 ± 9.58	0.76
Tensión arterial diastólica final (mmHg)	77.85 ± 14.23	72.61 ± 9.16	0.19
Tensión arterial media inicial (mmHg)	100.96 ± 9.72	100.74 ± 10.09	0.94
Tensión arterial media final (mmHg)	91.40 ± 13.19	84.12 ± 11.85	0.09

En el **cuadro XXVII** y en las **figuras 3, 4 y 5** se muestra comparativamente la media de las cifras de la TAS, TAD y TAM (mmHg) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

Cuadro XXVII.- Comparación de las medias de la tensión arterial sistólica, diastólica y media del inicio y final del estudio por cada grupo.

Grupo A			
Parámetro	Inicial	Final	Valor <i>p</i>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	133.42 ± 12.58	117.14 ± 14.37	0.003
Tensión arterial diastólica (mmHg)	84 ± 8.63	77.85 ± 14.23	0.179
Tensión arterial media (mmHg)	100.96 ± 9.72	91.40 ± 13.19	0.038
Grupo B			
Parámetro	Inicial	Final	Valor <i>p</i>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135.84 ± 14.39	110.71 ± 10.03	0.01
Tensión arterial diastólica (mmHg)	83.08 ± 9.58	72.61 ± 9.16	0.04
Tensión arterial media (mmHg)	100.74 ± 10.09	84.12 ± 11.85	0.06

TAS mmHg

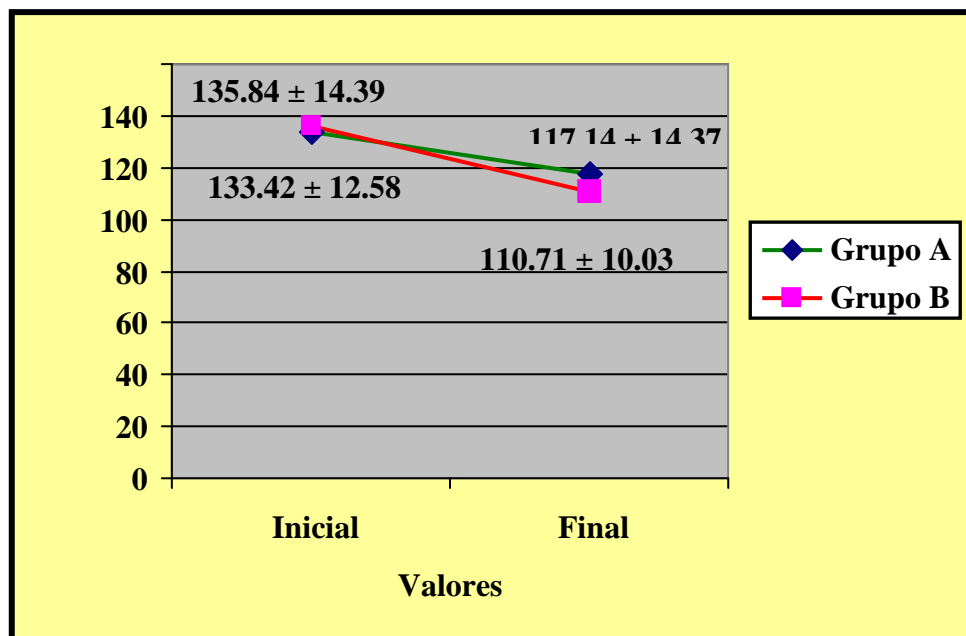


Figura 3.- Comparación de los valores de la tensión arterial sistólica (TAS) inicial y final por grupos.

TAD
mmHg

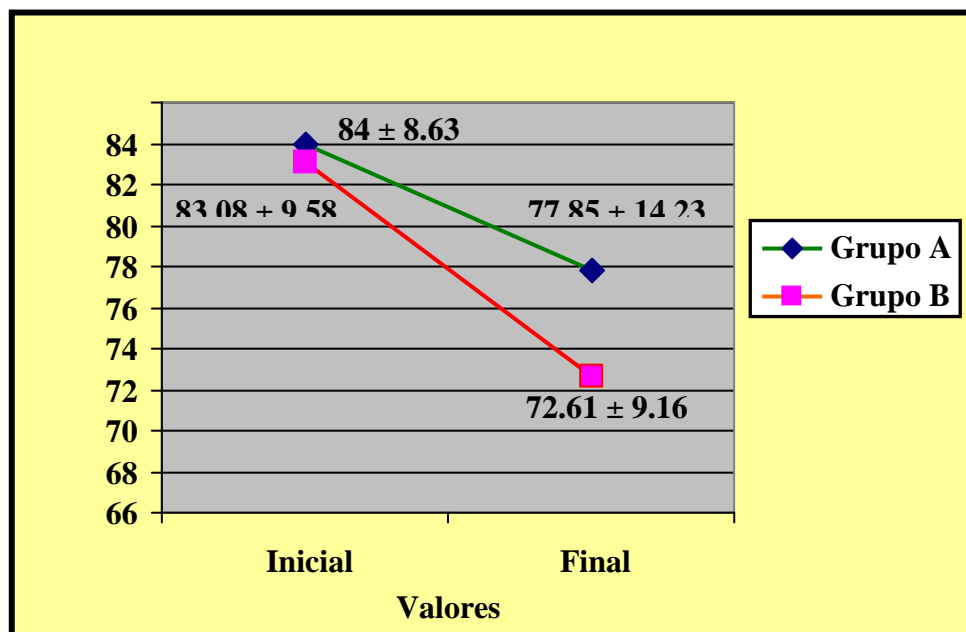


Figura 4.- Comparación de los valores de la tensión arterial diastólica (TAD) inicial y final por grupos.

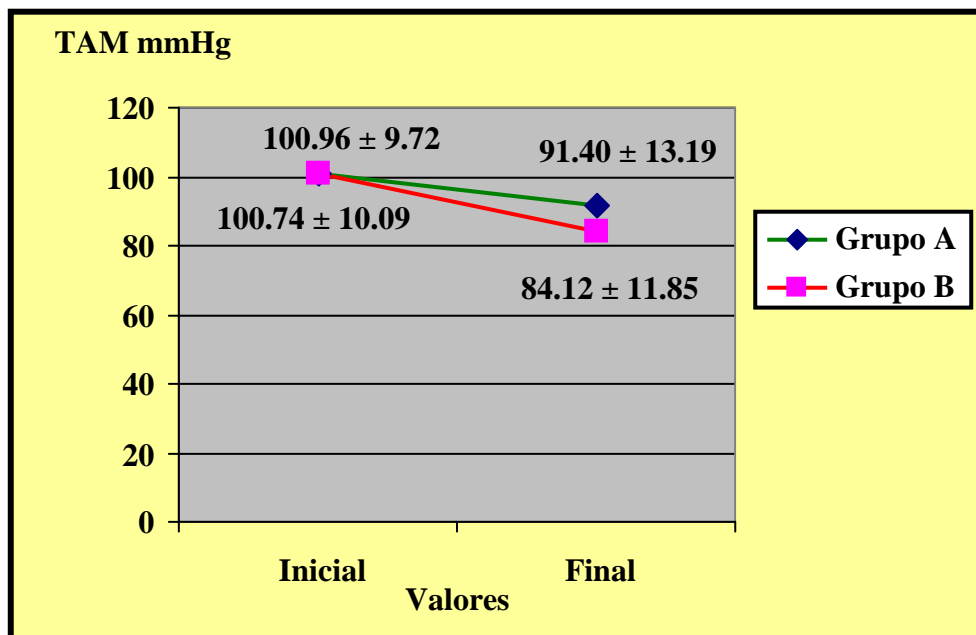


Figura 5.- Comparación de los valores de la tensión arterial media (TAM) inicial y final por grupos.

PROTEINURIA

En el **cuadro XXVIII** se muestra comparativamente la media de las cifras de la proteinuria (gr/día) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Cuadro XXVIII.- Comparación de la media de las cifras de la proteinuria (gr/día) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A	3.68 ± 0.31	0.48 ± 0.05	0.02 ± 0.007	0.40 ± 0.14	0	0.552 ± 0.138
Grupo B	3.27 ± 0.38	0.30 ± 0.08	0.12 ± 0.05	0.04 ± 0.01	0	0.052 ± 0.025
Valor <i>p</i>	0.74	0.66	0.55	0.21	---	0.09

En el **cuadro XXIX** y la **figura 6** se muestra comparativamente la media de las cifras de la proteinuria (gr/día) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

Cuadro XXIX.- Comparación de la media de las cifras de la proteinuria (gr/día) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

Grupos	Proteinuria (gr/día)		Valor <i>p</i>
	Inicial (puerperio inmediato)	Final 90 días	
Grupo A	3.68 ± 0.31	0.552 ± 0.138	0.002
Grupo B	3.27 ± 0.38	0.052 ± 0.025	0.0001
Valor <i>p</i>	0.74	0.09	-----

Como se puede observar los valores finales la proteinuria/día se redujeron de forma importante tanto en el grupo A ($p = 0.002$) como en el grupo B ($p = 0.0001$) pero comparativamente la mejoría resultó similar ($p = 0.09$) (**cuadro XXIX**).

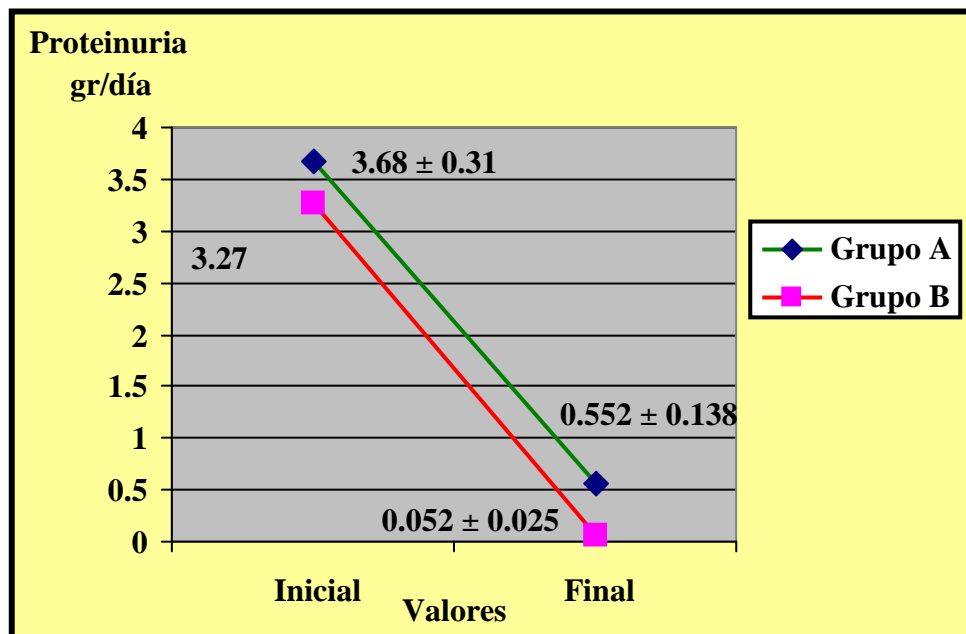


Figura 6.- Comparación de la media de las cifras de la proteinuria (gr/día) de los pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

DCrE

En el **cuadro XXX** se muestra comparativamente la media de las cifras de la DCrE (ml/min/1.73 m² SC) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Cuadro XXX.- Comparación de la media de las cifras de la depuración de la creatinina sérica endógena (ml/min/1.73 m² SC) de las pacientes de ambos grupos en cada revisión.

Parámetro	Revisiones					
	Inicial (puerperio inmediato)	7 días	15 días	30 días	60 días	Final 90 días
Grupo A	154.46 ± 46.59	149.30 ± 59.23	139.68 ± 46.33	135.76 ± 73.59	142.99 ± 32.20	114.90 ± 40.19
Grupo B	139.85 ± 48.85	125.24 ± 37.37	119.07 ± 31.84	100.59 ± 21.46	111.32 ± 25.48	103.36 ± 25.76
Valor <i>p</i>	0.37	0.13	0.16	0.06	0.01	0.32

En el **cuadro XXXI** y la **figura 7** se muestra comparativamente la media de las cifras de la DCrE (ml/min/1.73 m² SC) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio. Encontramos que disminuyó a lo largo del estudio manteniéndose el descenso en ambos grupos hasta el término del seguimiento (grupo A $p = 0.03$, grupo B $p = 0.004$). Sin embargo, comparativamente la DCrE final de los dos grupos resultó similar ($p = 0.32$) (**cuadro XXXI**, **figura 7**). Destacó que los valores más bajos de la DCrE del grupo B se presentaron en la visita de los 30 días ($p = 0.06$) y los 60 días ($p = 0.01$) lo que obligó a reducir la dosis diaria del fármaco(**cuadro XXX**).

Cuadro XXXI.- Comparación de la media de las cifras de la depuración de la creatinina sérica endógena (ml/min/1.73 m² SC) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

Grupos	Depuración de la creatinina endógena (ml/min/1.73 m ² SC)		Valor p
	Inicial (puerperio inmediato)	Final 90 días	
Grupo A	154.46 ± 46.59	114.90 ± 40.19	0.03
Grupo B	139.85 ± 48.85	103.36 ± 25.76	0.004
Valor p	0.37	0.32	-----

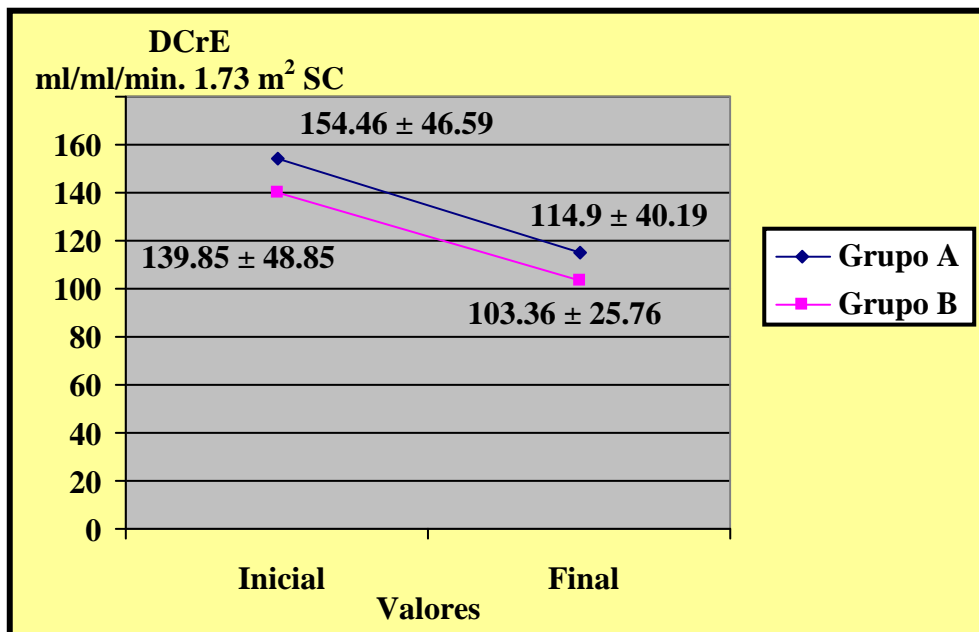


Figura 7.- Comparación de la media de las cifras de la depuración de la creatinina endógena (DCrE) (ml/min/1.73 m² SC) de las pacientes de ambos grupos al inicio y final del estudio.

En el **cuadro XXXII** se muestra comparativamente otros resultados del laboratorio clínico al inicio y final de la investigación por grupos. Al final el estudio los niveles sanguíneos del ácido úrico y glucosa disminuyeron en comparación con los valores iniciales sin alcanzar un cambio estadísticamente significativo.

Cuadro XXXII.- Comparación de otros resultados del laboratorio clínico al inicio y final de la investigación por grupos.

Grupo A			
Parámetro	Inicial	Final	Valor <i>p</i>
Ácido úrico (mg/dL)	5.76 ± 1.15	5.04 ± 0.84	0.12
Glucosa (mg/dL)	111.07 ± 48.11	96.45 ± 10.95	0.33
Grupo B			
Parámetro	Inicial	Final	Valor <i>p</i>
Ácido úrico (mg/dL)	5.35 ± 1.63	4.77 ± 0.8	0.20
Glucosa (mg/dL)	115.84 ± 9.80	99.13 ± 11.81	0.43

En el **cuadro XXXIII** se muestran comparativamente los medicamentos de rescate de la tensión arterial por grupos. Como se puede observar, las pacientes del grupo A no ameritaron algún fármaco por descontrol tensional y en el grupo B 8% de las enfermas (2 casos/25 casos) requirieron de drogas adicionales debido a que la dosis diaria de losartán potásico que recibían resultó insuficiente para controlar la presión sanguínea: en 1 caso se prescribió una tableta de nifedipino de 30 mg. cada 12 hr. y en 1 caso se indicó una tableta de metoprolol de 100 mg. cada 12 hr.

Cuadro XXXIII.- Medicamentos utilizados como tratamiento de rescate de la tensión arterial por grupos.

Grupo	Medicamentos de rescate de la tensión arterial	Número de revisión en que se inició
Grupo A	ninguno	-----
Grupo B	1 caso: nifedipino 30 mg vía oral cada 12 hr.	60 días
	1 caso: metoprolol 100 mg vía oral cada 12 hr.	60 días

En el **cuadro XXXIV** se muestran comparativamente los efectos adversos del tratamiento antihipertensivo por grupos.

Cuadro XXXIV.- Efectos adversos del tratamiento antihipertensivo por grupos.

Efectos adversos	Grupo A	Grupo B
Hipotensión arterial y náusea	0	1
Hipotensión arterial y mareo	0	1
Total de casos	0	2

DISCUSIÓN

Los desórdenes hipertensivos son la complicación médica más frecuente en el embarazo , con una prevalencia del 5 al 10% . La duración de la hipertensión posparto está relacionada a la severidad del cuadro así como al grado de disfunción renal .

En nuestro estudio investigamos la evolución de pacientes con preeclampsia severa en un periodo de 90 días , enfocándonos en los indicadores no solo hemodinámicos como la tensión arterial sino también aquellos relacionados con la función renal como la proteinuria y la depuración de creatinina. Ya que cada vez existe mayor evidencia de que los estados hipertensivos del embarazo están asociados a un riesgo cardiovascular , por lo que la resolución de la hipertensión posparto es de un alto significado clínico. Sin embargo existe poco conocimiento acerca de los factores que pueden influir en esta normalización.

Aunque la evidencia es limitada, se ha demostrado que la proteinuria puede influir en el tiempo de resolución de la hipertensión posparto y en su evolución , nosotros utilizamos losartán potásico el cual ha sido utilizado en diversas enfermedades caracterizadas por hipertensión arterial y proteinuria con resultados satisfactorios a corto, mediano y largo plazo (76-80, 89). Además son pocos los estudios que han comparado este fármaco con el tratamiento convencional.

Nuestros resultados demuestran que la hipertensión posparto y la proteinuria tuvieron una mejoría significativa en el grupo manejado con losartán a lo largo de 3 meses de estudio. En general las pacientes de ambos grupos mejoraron sus cifras de tensión arterial, pero hay que destacar que aquellas manejadas con losartan tuvieron una disminución estadísticamente significativa en los valores de la tensión arterial sistólica, diastólica y media, a comparación del grupo convencional en el que solo destacó la mejoría de la tensión sistólica. La mayoría de las pacientes iniciaron manejo con tres o más fármacos antihipertensivos lo cual se relaciona directamente con la patología de fondo ya que fueron enfermas clasificadas con preeclampsia severa, a los 30 días de tratamiento encontramos que en el grupo A (control) el 49% de las pacientes continuaba solamente tomando como máximo un medicamento

antihipertensivo, pero el 35% persistía con 2 fármacos antihipertensivos para lograr el control de la tensión arterial, en cambio en el grupo B (losartán) la mayoría de las pacientes, es decir el 64% estaba ya bajo control solo con monoterapia con losartan y el 24% ya no tenía ningún hipotensor, lo cual quiere decir que en el 88% de las pacientes del grupo B a los 30 días ya no fue necesario utilizar más de un fármaco antihipertensivo, por lo tanto aun cuando no utilizamos de inicio el losartan como monoterapia, se demostró que a las 4 semanas posparto se puede lograr un buen control de la tensión arterial con solo este medicamento, lo cual se puede relacionar con la facilidad de la toma ya que la dosificación fue por máximo 2 veces al día y esto permite que las pacientes lleven un mejor apego al tratamiento y se vea reflejado en la mejor evolución de la patología, al contrario del tratamiento estándar en el que las pacientes usaban al menos 2 medicamentos cada 8 ó 6 horas lo cual representa mayor complejidad para las tomas y para cumplir al pie de la letra el tratamiento reflejándose en una resolución más tardía de la enfermedad. Es necesario que en aquellas pacientes bajo tratamiento con losartan la vigilancia de la tensión arterial sea llevada de forma más estrecha ya que en este grupo un 8% presentó efectos adversos tales como hipotensión, mareo y náuseas muy probablemente asociado al mayor efecto hipotensor del fármaco. Por lo tanto se debe de evaluar de forma individual la continuación de la dosis, su reducción e incluso la suspensión de losartan en pacientes con presión arterial controlada con la finalidad de disminuir la incidencia de efectos colaterales tales como los mencionados.

En el estudio de Stepan H. y cols. se incluyeron a 52 pacientes con preeclampsia severa, 7 con síndrome de hellp, 10 con hipertensión crónica y 21 con hipertensión inducida por el embarazo, el curso de los parámetros clínicos se registro hasta el día 7 del periodo posparto. Las pacientes con proteinuria (Preeclampsia severa y Síndrome de Hellp) mostraron los valores de tensión arterial más elevados, mientras que las pacientes con hipertensión crónica e hipertensión gestacional no mostraron cambios en las cifras de tensión arterial hasta el día 7 de puerperio. En aquellas pacientes con enfermedades proteinúricas hubo un porcentaje significativamente mayor de casos con hipertensión persistente hasta el día 3 (71% vs 48%), y aun hasta el séptimo día este porcentaje permaneció significativamente mayor.(31% vs 19%). Este estudio demuestra que las pacientes con algún desorden hipertensivo del embarazo y proteinuria tienen un retraso en la mejoría de la hipertensión posparto.

En relación con nuestro trabajo todas las pacientes presentaron en menor o mayor grado proteinuria al inicio de la investigación, la cual paulatinamente fue mejorando a lo largo del estudio tanto en el grupo control como en el experimental, tomando como punto de corte la proteinuria patológica es decir aquella igual o mayor a 300mg/dl, en el grupo de losartan la presentaron 9 pacientes, de estas solo una continuó con estos valores hasta los 15 días posparto y posteriormente ninguna paciente del grupo B presentó proteinuria patológica, por otro lado en el grupo manejado con tratamiento convencional 7 pacientes iniciaron con detecciones por arriba de 300mg/dl, y una de ellas si persistió con esta cifra hasta la última medición que se realizó a los 90 días.

En el estudio “Resolución de hipertensión y proteinuria después de la preeclampsia”, de Berks y cols, se recolectaron datos a los 1.5, 3, 6, 12, 18 y 24 meses, después del nacimiento. Se definió a la proteinuria como 0.3gr/dl o mayor. A los 3 meses posparto el 14% aún presentaban proteinuria, la cual disminuyó al 2% a los 2 años. Comparando este estudio con nuestros resultados, el 7% de las pacientes del grupo A (tratamiento convencional) persistieron con proteinuria a los 3 meses vs el 0% del grupo con losartan. Sin duda es necesario llevar a cabo este seguimiento con un mayor número de pacientes para determinar si realmente el losartan brinda una mejoría en la resolución de la proteinuria en el periodo posparto. No podemos decir que la proteinuria representa daño renal crónico pero si un efecto transitorio del daño endotelial durante la preeclampsia y según los resultados obtenidos en nuestro trabajo esta puede evolucionar de manera positiva con la administración de losartán.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio la primera de ellas fue que al tratarse de un estudio prospectivo el seguimiento de las pacientes es complejo sobre todo por el domicilio de las pacientes, la distancia al hospital para las visitas de control, ya que al ser un hospital de concentración muchas de las pacientes eran referidas de localidades alejadas y esto dificultó que cumplieran con el 100% de sus seguimientos.

La mayoría de los estudios sobre la evolución de la hipertensión posparto son durante un periodo de tiempo corto, en las bases de datos encontramos desde 7, 15 o 50 días, uno de los de mayor duración fue el ya antes mencionado realizado por Berks y cols, que incluyó hasta 2

años de estudio posterior a la resolución del embarazo , nuestra investigación abarcó un periodo de tiempo considerable (hasta los 90 días posparto) lo cual representa un seguimiento mucho mayor comparado con el que rutinariamente se lleva a cabo en nuestro hospital con las pacientes con hipertensión posparto , ya que en su gran mayoría son referidas al segundo o primer nivel nivel de atención a las 6 semanas para su reclasificación.

Sin duda el riesgo cardiovascular y de enfermedad renal existe en las pacientes con preeclampsia severa e hipertension posparto , desafortunadamente no siempre se continua con el estudio adecuado de estas pacientes, en el 2004 Samwiil y cols, demostraron que a las 6 semanas posparto hasta al 6% de las pacientes en su estudio no tenían reportadas las cifras de tensión arterial y hasta el 68% no se les había solicitado examen de orina para determinar proteínas , por lo tanto es de suma importancia hacer incapie en la necesidad llevar a cabo un seguimiento suficiente en este grupo de enfermas con la finalidad de poder identificar marcadores para una enfermedad crónica o futura.

En la actualidad no existen datos suficientemente confiables que guien el manejo de la mujer con hipertensión posparto , hasta ahora los estudios comparativos entre grupos de fármacos antihipertensivos o de forma individual no muestran diferencias significativas suficientes que inclinen la balanza hacia un fármaco en particular . Más estudios son requeridos para evaluar las acciones de losartan en el puerperio de pacientes con hipertensión arterial asi como su real beneficio como monoterapia, además se deben de identificar cuáles son las pacientes que se pueden beneficiar con esta intervención terapéutica, reflejándose en la disminución del riesgo de daño renal. La literatura recomienda el uso de labetalol, nifedipina y enalapril como los agentes de elección de primera, segunda y tercera línea, respectivamente, para el tratamiento crónico de la hipertensión arterial posparto (86) y no hace alusión a la utilidad potencial de los medicamentos bloqueadores de los receptores ARA. Debido a que no existen investigaciones similares a la presente no estuvimos en la posibilidad de comparar nuestros hallazgos. Por tal motivo, es posible que los resultados de nuestro estudio puedan contribuir al conocimiento del abordaje terapéutico de las pacientes preeclámpticas en el puerperio temprano y tardío con el uso de agentes bloqueadores de los receptores ARA.

CONCLUSIONES

Al corte de los 90 días del estudio, losartán potásico agregado al tratamiento rutinario de la hipertensión arterial posparto (metildopa, hidralazina, metoprolol) redujo satisfactoriamente las cifras de TAS, TAD y TAM en 92% de los casos (68% sin medicamentos porque se retiraron en visitas previas y 24% tomando dosis terapéuticas de losartán para mantener las cifras tensionales controladas) y solamente 8% requirieron un tratamiento de rescate por descontrol de la presión sanguínea. Redujo satisfactoriamente la proteinuria y su efecto sobre la DCrE mostró una disminución brusca a los 30 y 60 días del tratamiento. Los efectos colaterales adversos se presentaron en 8% de los casos. Así, losartán potásico resultó de utilidad en el tratamiento de las pacientes preeclámplicas que cursan con hipertensión arterial posparto tanto en la etapa aguda como en la crónica.

RECOMENDACIONES

- 1.- Practicar un seguimiento estrecho de la presión sanguínea y la DCrE para determinar el momento preciso en el que se debe reducir o suspender el medicamento para evitar un descenso brusco de las mismas y reducir los potenciales efectos colaterales adversos.
- 2.- Practicar estudios con losartán potásico como monoterapia para corroborar los efectos que nosotros hemos documentado.
- 3.- Las pacientes que a largo plazo continúan hipertensas a pesar de un tratamiento farmacológico efectivo ameritan un protocolo de estudio para conocer el origen de su hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vázquez-Rodríguez JG. Cap. 40. Preeclampsia-Eclampsia. En: Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 IMSS. AC. Fundamentos en Ginecología y Obstetricia. 1ª Edición. Méndez Editores. México, DF. 2004. pp. 1.391-1.398.
2. - Norwitz ER, Schutz DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1400-1408.
- 3.- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Ann.* 1972; 1: 177-191.
4. - Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53: 377-382.
5. - Coss JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science.* 1994; 266: 1508-1518.
- 6.- Vázquez-Rodríguez JG. Fisiopatología y tratamiento del daño endotelial por toxemia del embarazo. *Rev Asoc Med Crit Ter Int.* 1995; 9 (3): 87-91.
- 7.- Brenner BM, Rector FC. *The Kidney.* 4th Ed. WB Saunders Co. Philadelphia. 1991. pp. 12.
- 8.- Vázquez-Rodríguez JG. Daño renal en preeclampsia-eclampsia. *Nefrol Mex.* 1997; 18; 23-32.
- 9.- Vadillo F. Efecto citotóxico sobre células endoteliales en cultivo de extractos de placentas con enfermedad hipertensiva asociada a la gestación. INPER. Trabajo presentado en el 2º congreso nacional de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México. Septiembre, 1992. México, DF.
10. - Van Houtte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension.* 1989; 13: 658-661.
11. - Knuppel RA, Drukker JE. *High-Risk Pregnancy: a team approach.* WB Saunders Co. Philadelphia. 1986. pp. 362-382.

- 12.- Sibai BM, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-799.
- 13.- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG. Technical Bulletin No. 219. . *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 53: 175-183.
14. - American College of Obstetrician and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG. Technical Bulletin No. 219. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 219: 1-8.
- 15.- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing ?. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 311-316.
- 16.- Salvig JD, Olsen SF, Secher NJ. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomized controlled trial. *Brit J Obstet Gynaec*. 1996; 103: 529-533.
- 17.- Coomarasamy A, Braunholtz D, Song F, Taylor R, Khan KS. Individualizing use of aspirin to prevent pre-eclampsia: a framework for clinical decision making. *Brit Jour Obstet Gynaecol*. 203; 110: 882-888.
- 18.- Juárez R, Villagomez A. Preeclampsia-eclampsia. *Med Int Mex*. 1992; 8 (2): 84-96.
- 19.- Vázquez-Rodríguez JG. Daño neurológico por preeclampsia-eclampsia: fisiopatología, prevención y tratamiento. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 1996; 10 (5): 223-235.
- 20.- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 week's gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171: 818-822.
- 21.- Vázquez-Rodríguez JG. Aspectos nefrológicos de preeclampsia-eclampsia: un enfoque dinámico. *Nefrol Mex*. 1999; 20 (1): 29-36.
- 22.- Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD. Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 609-613.
23. - Redman CWG. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int*. 1980; 18: 267-278.
- 24.- Kaminski MV, Haase TJ. Albumin and colloid osmotic pressure implications for fluid resuscitation. *Crit Care Clin*. 1992; 8: 311-321.
- 25.- Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, González-Vargas A, Briones-Vega CG. Resultado perinatal con tratamiento conservador en la preeclampsia-eclampsia. Reporte preeliminar. *Cir Cir*. 2003; 71: 112-115.

- 26.- Lapinsky SE, Kruczynski K, Slutsky L. Critical care in the pregnant patient. *Crit Care Med.* 1995; 152: 427-455.
- 27.- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 190: 714-720.
- 28.- Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1291-1298.
- 29.- Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 805-808.
- 30.- Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ.* 2002; 325: 157-160.
- 31.- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 125-129.
- 32.- Van Pampus MG, Wolf H, Mayruhu G. Long-term follow-up in patients with a history of HELLP syndrome. *Hypertension and Pregnancy.* 2001; 20: 15-25.
- 33.- Van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-term outcomes after preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48: 489-494.
- 34.- Adams EM, MacGillivray I. Long-term effect of preeclampsia on blood pressure. *Lancet.* 1961; 2: 1373-1375.
- 35.- Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women, sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 124: 446-459.
- 36.- Fisher KA, Luger A, Spargo BH. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore).* 1981; 60: 267-276.
- 37.- Carleton H, Forsythe A, Flores R. Remote prognosis of preeclampsia in women 25 years old and younger. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 156-160.
- 38.- Ramsay JE, Stewart F, Green IA, Sattar N. Microvascular dysfunction a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *Brit J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 1029-1031.
- 39.- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of

- hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003; 326: 1-7.
- 40.- Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 805-808.
- 41.- Hack N, Flannery DJ, Schluchter M. Outcomes in young adulthood of very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2002; 346: 149-151.
- 42.- Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philos Trans.R Soc Lond Biol Sci*. 2004; 359: 1359-1366.
- 43.- Nissel H, Lintu H, Lunell NO. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102: 876-881.
- 44.- Ingens HU, Reissaeter L. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001; 323: 1213-1216.
- 45.- Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001; 357: 2002-2006.
- 46.- Reitter L, Brown MA, Whithworth JA. The kidney in hypertensive pregnancy victim or villain. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24: 883-887.
- 47.- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 125-129.
- 48.- Asmas AG, Maayah JF. Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J*. 2000; 21: 190-192.
- 49.- Jacquemyn Y, Jochems L, Duiker E. Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57: 117-120.
- 50.- García-Mercado MJ, Jiménez-Hernández OE, Basavilvazo-Rodríguez MA. Seguimiento clínico posterior al puerperio de pacientes con preeclampsia-eclampsia que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza". Tesis de postgrado. México, DF. IMSS-UNAM. 2003.
- 51.- Sattar N, Bedomir A, Berry. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia:

pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 403-408.

52.- Siegl PKS. Discovery of losartan, the first specific non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *J. Hypertens.* 1993; 11 (supp. 3): S19-S22.

53.- MSD. Monografía del producto. COZAAR[®] losarén. El primero de una nueva clase de antihipertensivos. NJ. EE.UU. Merck & CO., Inc. Whitehouse Station. 1994. pp. 10.

54.- MSD. Monografía del producto. COZAAR[®] losarén. El primero de una nueva clase de antihipertensivos. NJ. EE.UU. Merck & CO., Inc. Whitehouse Station. 1994. pp. 20-21.

55.- Highlights from an A II. Board symposium. AII antagonism. In: Hypertension- a clinical update on losartan. Frankfurt, Germany. October 25, 1996. pp. 10-12.

56.- Highlights from an A II. Board symposium. AII antagonism. In: Hypertension - a clinical update on losartan. Frankfurt, Germany. October 25, 1996. pp. 2.

57.- American College of Obstetricians and Gynecologists Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No. 219. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 53: 175-183.

58.- Norma técnico médica para la prevención y manejo de la preeclampsia-eclampsia. México. Dirección general de prestaciones médicas del IMSS. 1995. pp. 21.

59.- Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. Metodología de la Investigación. 2ª. Edición. México. McGraw Hill Interamericana Editores SA de CV. 1998. pp. 209-212.

60.- Redman CWG. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int.* 1980; 18: 267-278.

61.- Campbell JW. Manual of Medical Therapeutics. 24th Ed. St. Louis Mo.USA. Little Brown and Co. 1983. pp. 132-134.

62.- Secretaría de Salud del D.F. Guía terapéutica de la hipertensión arterial. 1ª. Ed. México, DF. 2001. pp. 11-13.

63.- Hardman JG, Limbird LE (editors). Antihypertensive Agents and The Drug Therapy of Hypertension. In: Goodman Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed. International Edition. Philadelphia USA. McGraw-Hill Co. Inc. 2001. pp. 871-900.

64.- Brayfiel A, Cadart CRM, Pager K, Funnell SJ, Gotecha P, Handy SL, et. al. (editors). Methyldopa. En: MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32ª Ed. UK. Pharmaceutical Press. 1999. pp. 904-906.

- 65.- Anderson PO, Knoben JE & Trouman WG (editors). Methyldopa. En: Handbook of Clinical Drug Data. 9th Ed. Appleton & Lange Standford, Connecticut. USA. 1999; 334-335.
- 66.- Micromedex (editorial group). Methyldopa. En; Drug Information for the Health Care Professional USP DI 20th Ed. Rord Color Book Services, Versailles, Kentucky USA. 2000. pp. 2110-2114.
- 67.- Palma-Aguirre JA. Metildopa. En: Vademécum Académico de Medicamentos. 3^a Ed. Rodríguez-Carranza R (editor). México, DF. McGraw-Hill Interamericana. 1999. pp. 612-613.
- 68.- Brayfiel A, Cadart CRM, Eager K, Funnell SJ, Gotecha P, Handy SL (editors). Hydralazine Hydrochloride. En: MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32^a Ed. UK. Pharmaceutical Press. 1999. pp. 883-885.
- 69.- Cada DJ, Covington TR, Generali JA, Hebel SK, Hussar DA (editors). Vasodilators. Peripheral vasodilators Agents: Hydralazine. En: Drug Facts and Comparison. 55th Ed. USA. Louis. A Wolters Kluwer Company. 2001. pp. 464-466.
- 70.- Anderson PO, Knoben JE & Trouman WG (editors). Hydralazine Hydrochloride. En: Handbook of Clinical Drug Data. 9th Ed. Standford, Connecticut. USA. Appleton & Lange. 1999. pp.328-330.
- 71- Vidrio-López H. Hidralazina. En: Vademécum Académico de Medicamentos. 3^a Ed. Rodríguez-Carranza R (editor). México DF. McGraw-Hill Interamericana. 1999. pp. 456-457.
- 72.- Cada DJ, Covington TR, Generali JA, Hebel SK, Hussar DA (editors). Antiadrenergics/sympatholytics. Beta-Adrenergic Agents-blocking Agents Beta₁: Acebutalol, Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Esmolol, Metoprolol. En: Drug Facts and Comparison. 55th Ed. USA. Louis. A Wolters Kluwer Company. 2001. pp. 476-488.
- 73.- Brayfiel A, Cadart CRM, Eager K, Funnell SJ, Gotecha P, Handy SL (editors). Metoprolol Tartrate. En: MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32^a Ed. UK. Pharmaceutical Press. 1999. pp. 907-908.
- 74.- Palma-Aguirre JA. Metoprolol. En: Vademécum Académico de Medicamentos. 3^a Ed. Rodríguez-Carranza R (editor). México DF. McGraw-Hill Interamericana. 1999. pp. 627-628.
- 75.- Guía terapéutica de la Hipertensión Arterial. 1^a Ed. México DF. Secretaría de Salud del

Distrito Federal. 2001. pp. 30-31, 93-94.

76.- Cada DJ, Covington TR, Generali JA, Hebel SK, Hussar DA (editors). Renin Angiotensin System Antagonists. Angiotensin II receptor antagonists Agents: Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan. En: Drug Facts and Comparison. 55th Ed. USA. Louis. A Wolters Kluwer Company. 2001. pp. 523-527.

77.- Brayfiel A, Cadart CRM, Eager K, Funnell SJ, Gotecha P, Handy SL (editors). Losartan Potassium. En: MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32^a Ed. UK. Pharmaceutical Press. 1999. pp. 889.

78.- Anderson PO, Knoblen JE & Trouman WG (editors). Losartan Potassium. En: Handbook of Clinical Drug Data. 9th Ed. Stanford, Connecticut. USA. Appleton & Lange. 1999. pp. 332-334.

79.- Micromedex (editorial group). Losartan. En: Drug Information for The Health Care Professional. USP DI 20th Ed. Versailles, Kentucky USA. Word Color Book Services. 2000. pp. 2001-2003.

80.- Vidrio-López H. Losartán. En: Vademécum Académico de Medicamentos. 3^a Ed. Rodríguez-Carranza R (editor). México DF. McGraw-Hill Interamericana. 1999. pp. 582-583.

81.- Gleicher N. Principles & Practice of Medical Therapy in Pregnancy. 3rd Edition. New York. Appleton & Lange. 1992. pp. 1043 – 1052.

82.- Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 2nd Edition. St. Louis Missouri. Mosby-Year Book, Inc. 1997. pp. 64-66.

83.- Rodrigo E, Martín de Francisco A, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 11-17.

84.- Vázquez-Rodríguez JG. Lesión renal crónica por preeclampsia-eclampsia. *Nefrol Mex.* 2007; 28 (4): 116-120.

85.- Stepan H, Nordmeyer AK, Faber R. Proteinuria in hypertensive pregnancy diseases is associated with a longer persistence of hypertension postpartum. *Jour Hum Hypert.* 2006; 20: 125-128.

86.- Chandiramani M, Shennan A, Waugh J. Modern management of postpartum

hypertension. Trends Urol Gynaecol Sex Health. 2007; September/October: 37-42.

87.- Méndez-Durán A. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011; 49 (1): 45-52.

88.- Ghuman N, Rheiner J, Tendler BE, White WB. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. J Clin Hypertens. 2009; 11: 726-733.

89.- Ortega-Pierres LE, Higareda-Mendoza AE, Pardo-Galván MA, Beltrán-Peña E, Gómez-García A, Farías-Rodríguez VM, y cols. Implicaciones del sistema renina-angiotensina en la nefropatía diabética. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007; 45 (6): 601-610.

ANEXOS

Anexo 1.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Folio:

México, DF. a ____ de _____ del 20__.

A quien corresponda:

Por medio de la presente otorgo mi autorización voluntaria para participar en el proyecto de investigación **“Efecto nefroprotector de losartán potásico en el puerperio de las pacientes con preeclampsia severa”**

Número de registro interno _____ del comité local de Investigación de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS, México, DF., a cargo del Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez como investigador principal.

En el entendimiento de que se me ha explicado en detalle los objetivos, método, beneficios, posibles riesgos y efectos colaterales con la opción de retirarme del estudio en cualquier momento que lo solicite y de que mis datos personales y los resultados se manejarán de forma estrictamente confidencial.

Autorización

Nombre y firma de la paciente

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y firma

Nombre y firma

Anexo 2.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Grupo A.- Tratamiento estándar

Datos personales				
Nombre				
Edad	No. Seguridad social.		Teléfono localización	Dirección
Paridad	Edad gestacional	Dx.	Fecha del parto	No. paciente

Valoración						
Parámetro	Inicio	7 días	15 días	30 días	60 días	90 días
TAS						
TAD						
TAM						
Vol. Urinario 24 Hr.						
Urea						
N urea (BUN)						
1/SCr						
DCrE						
Ácido úrico						
Proteinuria Labstix						
Proteinuria 24 Hr.						

Medicamento	Inicio	7 días	15 días	30 días	60 días	90 días
Metildopa						
Hidralazina						
Rescate						
Observaciones						

Grupo B.- Tratamiento estándar más losartán potásico

Datos personales				
Nombre				
Edad	No. Seguridad social.		Teléfono localización	Dirección
Paridad	Edad gestacional	Dx.	Fecha del parto	No. paciente

Valoración						
Parámetro	Inicio	7 días	15 días	30 días	60 días	90 días
TAS						
TAD						
TAM						
Vol. Urinario 24 Hr.						
Urea						
N urea (BUN)						
SCr						
DCrE						
Ácido úrico						
Proteinuria Labstix						
Proteinuria 24 Hr.						

Medicamento	Inicio	7 días	15 días	30 días	60 días	90 días
Metildopa						
Hidralazina						
Rescate						
Losartán Potásico						
Observaciones						

Anexo 4.- Fármacos antihipertensivos.

Metildopa (60-67)

Antihipertensivo oral de primera elección durante el embarazo. Su efecto se debe al metabolito α -metil-noradrenalina. Estimula parcialmente los receptores α -adrenérgicos centrales e inhibe los centros simpáticos cardioacelerador y vasoconstrictor ubicados en tallo cerebral. Reduce el tono simpático del corazón, riñón y arteriolas periféricas. Ocasiona bradicardia e hipotensión bloquea parcialmente los reflejos cardiovasculares simpáticos y facilita los vagales.

El 50% de Metildopa oral se absorbe por vía gastrointestinal (GI), su biodisponibilidad es del 20 al 50%, puede atravesar la barrera hemato-encefálica y allí es descarboxilada en α -metil-noradrenalina el cual es su metabolito activo. Su vida media es de 2 horas pero la actividad antihipertensiva persiste por 24 horas. Del 50 al 70% del fármaco se elimina por vía renal.

Se utiliza en los casos de P-E como antihipertensivo oral de primera línea ya que en ésta enfermedad existe un aumento del tono simpático. Además, no ha mostrado algún efecto teratogénico sobre el producto, es bien tolerado por la madre y puede combinarse con el resto de antihipertensivos orales. La dosis recomendada va de 500 a 3000 mg. VO en 24 horas repartidas en tres tomas. La dosis habitual es de 500 mg. VO cada 8 horas. Se presenta como tabletas ranuradas de 250 mg.

Hidralazina (60-63, 68-71)

Antihipertensivo del grupo de los vasodilatadores directos. Ejerce su efecto principal sobre la vasculatura arterial y en menor grado sobre la venosa. Actúa directamente en el músculo liso vascular en territorio coronario, cerebral y renal con efecto menor en los vasos de piel y músculo esquelético con lo que disminuye selectivamente las resistencias vasculares

sistémicas. Su mecanismo de acción no está bien definido, se ha propuesto que interfiere con la movilización de calcio al interior de la célula. Libera óxido nítrico y antagoniza en forma no selectiva los efectos vasoconstrictores de diversas sustancias endógenas.

La vasodilatación inducida por hidralazina se relaciona con la preexistente estimulación del sistema nervioso simpático, debida en su mayor parte a un reflejo mediado por barorreceptores que estimula la liberación de adrenalina y da como resultado el aumento de la FC, de la contractilidad miocárdica, del GC y de la actividad de la renina plasmática lo que condiciona retención de líquidos. Dado que actúa principalmente en territorio arterial, se puede observar hipotensión postural. Su efecto sobre la TA sistémica es independiente de la posición de decúbito o de pié.

Reduce la resistencia vascular pulmonar pero, aunado al aumento del GC la resultante final puede ser el ascenso leve de la presión en ésta área. El incremento de la FC y del GC maternos puede atenuarse asociando un agente bloqueador β adrenérgico al tratamiento.

Se absorbe rápidamente a través del tracto GI, sufre de metabolismo de primer paso por acetilación en la mucosa GI y el hígado y su acción inicia 10 a 20 minutos después de administrarse por vía IV y de 2 a 4 horas por VO. El efecto persiste por 6 a 12 horas ya que la sustancia o sus metabolitos permanecen en la pared arteriolar por más tiempo. Puede cruzar la barrera placentaria y se le encuentra en la leche materna. Se biotransforma principalmente en hidrazona conjugada con ácido pirúvico o se hidroliza y conjuga con Ácido glucurónico por el hígado para ser eliminada principalmente por vía renal. Los alimentos aumentan su biodisponibilidad y los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos reducen su efecto antihipertensivo.

Durante el embarazo se considera como fármaco con categoría C. Se debe monitorizar la FC fetal y evitar la deshidratación e hipotensión materna las cuales pueden comprometer la perfusión placentaria. En la mujer embarazada con P-E el tratamiento se inicia con dosis tan bajas como 10 mg. VO cada 8 horas progresándola hasta llegar a 200 mg. diarios repartidos en cuatro tomas. La dosis habitual es de 50 mg. VO cada 6 horas. Puede aparecer un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico denominado “lupus like-syndrom” si la dosis diaria rebasa los 200 mg. Se presenta como tabletas ranuradas de 10 y 50 mg.

Metoprolol (60-63,72-74)

Como antecedente vale la pena comentar que hasta el momento se han acreditado tres receptores β adrenérgicos; los β_1 localizados principalmente en miocardio, los β_2 que pueden ser reconocidos en el músculo liso y otros sitios del organismo y los β_3 . Estos últimos han sido codificados de un gen humano y pueden ser hasta 10 veces más sensibles a la Noradrenalina que a la Adrenalina, abundan en el tejido graso y se desconoce su función exacta.

Metoprolol es un fármaco que tiene afinidad por los receptores β_1 , tiene propiedades cardiosselectivas que se pierden cuando se aumenta la dosis empleada. Tiene mínima actividad simpático-mimética intrínseca y ciertas cualidades estabilizadoras de membrana. Se absorbe rápidamente y en forma completa a partir del tracto gastrointestinal, experimenta de manera importante metabolismo de primer paso en hígado y es moderadamente soluble en lípidos. Se distribuye ampliamente en el organismo, atraviesa la barrera hemato-encefálica y placentaria. También se le encuentra en la leche materna. En el hígado sufre desaminación oxidativa o desalquilación seguida de oxidación e hidroxilación alifática. Sus metabolitos son excretados por orina junto con pequeñas cantidades inalteradas del fármaco.

Metoprolol debe usarse con precaución en los casos de embarazadas diabéticas y en situaciones de riesgo de hipoglucemia. Se recomienda utilizarlo en dosis bajas en casos conocidos de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por el potencial del fármaco para ocasionar espasmo bronquial. Deben evitarse dosis altas y el uso concomitante de otro β bloqueador capaz de producir o exacerbar broncoespasmo.

Debido a su metabolismo, debe reducirse la dosis en los pacientes portadores de insuficiencia renal o hepática para evitar su acumulación. Su interrupción debe ser lenta en un plazo recomendable de dos semanas, sobre todo cuando se ha administrado por tiempo prolongado y a dosis altas ya que su suspensión brusca puede producir fenómeno de rebote con presencia de angina de pecho, infarto agudo al miocardio, arritmias ventriculares o muerte.

En cuanto a sus efectos adversos se han descrito muchos los cuales raramente obligan a suspender el medicamento o realizar un cambio. Entre los más frecuentes se encuentran: bradicardia, bloqueo sino-auricular o auriculo-ventricular, descompensación miocárdica con

insuficiencia cardiaca, choque cardiogénico, isquemia periférica, hipotensión sintomática, vértigo, debilidad, fatiga, cefalea, depresión mental, somnolencia, nerviosismo, insomnio, cambios de la conducta, hipoglucemia y descontrol de la diabetes, hipertrigliceridemia, discreta elevación de las enzimas hepáticas y de las bilirrubinas, disfunción sexual, broncoespasmo, tos, espasmo laríngeo, faringitis, asma, rinitis, sinusitis, edema angioneurótico y anafilaxia.

Metoprolol está contraindicado en los casos de hipersensibilidad, bloqueo auriculo-ventricular, choque cardiogénico, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica grave, Feocromocitoma, hipotiroidismo, crisis de hipoglucemia, miastenias gravis, psoriasis, espasmo laríngeo, espasmo bronquial e insuficiencia arterial periférica.

Metoprolol tiene interacciones con otros fármacos que modifican su biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas. Estas se reducen con el uso concomitante de sales de aluminio, Calcio, barbitúricos, penicilinas, Rifampicina, salicilatos y Sulfinpirazona. Tienen acción sinérgica con los bloqueadores de calcio lo cual obliga a ajustar su dosis. Los anticonceptivos orales, la Flecainida y la Quinidina elevan sus concentraciones plasmáticas y sus efectos. Las quinolonas al aumentar su metabolismo hepático por acción de la Citocromo P450 disminuyen el efecto bloqueador. El uso concomitante de Metoprolol con Prazosina incrementa la posibilidad de hipotensión. Con la Ergotamina se hace más evidente la isquemia periférica y la frialdad de las extremidades. La lidocaína aumenta los niveles circulantes de Metoprolol y sus efectos tóxicos. Adicionalmente, Metoprolol contrarresta el efecto de las hormonas tiroideas. Con los antagonistas H₂ se incrementa su biodisponibilidad y con los inhibidores de la MAO se favorece la bradicardia. Finalmente, las Tiaminas y las Benzodiacepinas aumentan su efecto bloqueador.

Metoprolol durante el embarazo se considera como fármaco con categoría C. Éste medicamento como antihipertensivo por tiempo prolongado se ha relacionado con efectos colaterales fetales al menos bien tolerados como bradicardia y reducción del tono muscular. A nivel placentario se describe senescencia e insuficiencia funcional crónicas condicionantes de retraso en el crecimiento intrauterino. Los resultados de los estudios son difíciles de interpretar dado que la Hipertensión sistémica y la P-E por sí mismas pueden ser las causas de

la presentación de éstos hallazgos.

En el tratamiento de P-E Metoprolol se considera un fármaco de segunda línea. Se recomienda utilizarlo agregado a uno o varios antihipertensivos de base en lugar de administrarlo como monoterapia. La dosis habitual en la mujer embarazada va de 100 a 300 mg. diarios fraccionada en dos o tres tomas. Se recomienda la monitorización materna y la realización de un ultrasonido obstétrico periódicamente para detectar de manera temprana algún efecto adverso que obligue a reducir la dosis o suspender el medicamento.

Losartán potásico (75-80)

Medicamento antagonista selectivo, reversible, no peptídico y competitivo de los receptores Tipo 1 de Angiotensina II (AT₁). Impide la unión de agonistas y antagonistas en éstos sitios de acoplamiento y por lo tanto bloquea las acciones fisiológicas centrales y periféricas de la A II como son: vasoconstricción directa, promoción de la transmisión adrenérgica, estimulación de la síntesis y liberación de la aldosterona por la corteza suprarrenal, estimulación cardíaca, aumento del tono simpático central, liberación de catecolaminas y estimulación de la reabsorción renal de sodio. Su bloqueo permite, entre otras cosas reducir las RVS y la TA. Es un agente fuertemente selectivo ya que no desplaza los ligandos que se unen a canales de calcio o a receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides o de neurotensina y no antagonizan los efectos de vasopresina, catecolaminas, acetilcolina, serotonina, bradicinina o histamina. Es mejor tolerado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Se administra VO, luego de la primera dosis, se absorbe por vía GI el 33% del medicamento y no se altera a causa de los alimentos. Su biodisponibilidad es del 33%, se une a las proteínas plasmáticas de 98 a 99%. Su vida media es de 2 horas y la de su metabolito activo es de 6 a 9 horas. Su máxima concentración sanguínea va de 1 a 6 horas y la del metabolito es de 3 a 4 horas. La vía de eliminación más importante es a nivel fecal (69%) seguida de la renal (35%). Requiere del proceso denominado metabolismo del 1er paso para convertirse en un compuesto activo. En el primer trimestre del embarazo tiene categoría C y en el segundo categoría D.

Básicamente, está contraindicado administrarlo durante el embarazo y la lactancia. La dosis inicial y de mantenimiento en adultos es de 50 mg VO en 24 horas, se recomienda administrar dosis bajas con el uso concomitante de diurético, en casos de insuficiencia hepática y en mayores de 75 años. Losartán potásico se presenta como grageas de 50 mg. Y su nombre comercial es COZAAR[®]. En nuestro estudio podrá ser utilizado ya que forma parte del arsenal terapéutico aprobado por el IMSS para prescribirse en las pacientes de nuestro hospital.

