

Universidad del Aconcagua

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Perinatología y Salud Reproductiva

Labetalol versus clonidina en el tratamiento de la
hipertensión arterial severa durante la gestación

Autor: Leticia Irma Ojeda

Director de tesis: Dr. Francisco Eduardo Gago

Año 2007

Agradecimientos

Al Doctor Francisco Eduardo Gago, director de esta tesis.

A Arturo Videla y Raquel Lourdes Martín, médicos internos de guardia de la Maternidad José Federico Moreno (Hospital Luis Lagomaggiore), por su apoyo incondicional a la realización de este trabajo.

A Daniel Rúffolo, Carolina Soler, Fabiana Valles y Cecilia Gimenez, médicos Residentes y ex Residentes de Tocoginecología del Hospital Luis Lagomaggiore, por su colaboración en la selección y seguimiento de los casos.

Al Doctor Roberto Miguel Miatello, por su asesoramiento en el tratamiento estadístico.

A la Doctora Gioconda Lo Castro, por sus valiosos aportes sobre Metodología de la Investigación Científica.

Al personal de Enfermería de Sala de Partos del Hospital Luis Lagomaggiore, por su colaboración en la técnica de enmascaramiento.

A mi familia, por acompañarme siempre.

Dedicatoria

A la memoria de mi padre, de quien aprendí la cultura del esfuerzo, la honestidad y la perseverancia.

A mi madre, de quien aprendí el amor por la verdad, y la determinación.

A mi hija Macarena, para cuya vida espero poder rescatar esos mismos valores.

Indice

1-Resumen/ Abstract	6
2-Introducción	8
2.1-Hipertensión y embarazo:Definición.Clasificación	9
2.2-Epidemiología	13
2.3-Fisiopatología	17
2.4-Diagnóstico	41
2.5-Tratamiento	49
2.6-Hipertensión y embarazo en la República Argentina	81
2.7-Hipótesis y Objetivos	84
3-Material y Métodos	86
3.1-Diseño	86
3.2-Pacientes	87
3.3-Materiales	89
3.4-Aleatorización	89
3.5-Intervención	90
3.6-Recolección de los datos	91
3.7-Puntos finales	91
3.8-Análisis de los datos	95
4-Resultados	97
4.1 Datos de base	97

4.2 Eficacia de las drogas	99
4.3 Seguridad de las drogas	101
5-Discusión	103
6-Conclusiones	122
7-Referencias	122
8-Apéndice	147

1-RESUMEN

Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con labetalol y clonidina vía intravenosa en pacientes con hipertensión arterial severa durante la gestación.

Aportar evidencia científica que justifique el uso del labetalol como droga de primera elección en Argentina para el manejo de estas pacientes.

Diseño: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, sobre una muestra de 30 pacientes embarazadas con tensión arterial (TA) mayor o igual a 160/110 tratadas con labetalol o clonidina vía intravenosa.

Para el análisis de las variables cualitativas se aplicó la prueba exacta de Fisher y se calcularon los riesgos relativos (RR). Para las variables cuantitativas se aplicó la prueba de t, con corrección de Welch según necesidad. Los resultados fueron analizados según intención de tratamiento, considerándose un error alfa del 5% y un error beta no mayor del 20%.

Resultados: El tratamiento con labetalol logró un descenso de la TA a valores de menor riesgo materno más rápido que con clonidina [38.8 +/-9.9 minutos vs 223. 4 +/- 70 minutos (**p= 0.02**)] y la mantuvo estable por más tiempo [681.1 +/- 9.9 minutos vs 399.6 +/-78.5 minutos (**p= 0.004**)]. Se observó una diferencia significativa en la incidencia de terminación del embarazo [RR 3.81 (CI 95% 1.30-11.10) (**p= 0.008**)] y de nacimientos de pretérmino [RR 4.23 (CI 95% 1.16-15.30) (**p= 0.01**)]. No se observaron

diferencias estadísticamente significativas en otras variables analizadas en las madres, fetos o recién nacidos.

Conclusión: El tratamiento con labetalol intravenoso disminuye la TA más rápido y la mantiene estable por más tiempo que la clonidina, disminuyendo la incidencia de terminación del embarazo y de nacimientos pretérmino, sin diferencia en los efectos colaterales sobre las madres, los fetos y los recién nacidos.

ABSTRACT

Objectives: To assess the efficacy and safety of intravenous labetalol in comparison to intravenous clonidine in the treatment of severe hypertension in pregnancy.

To support through evidence the use of labetalol as first choice agent for patients affected by this disease in Argentina.

Design: Randomized, double blind, controlled clinical trial on a sample of 30 pregnant patients with blood pressure (BP) 160/110 or more, treated either with intravenous labetalol or intravenous clonidine.

Qualitative variables were analyzed by Fisher exact test and relative risks (RR) were assessed. Quantitative variables were analyzed by t test or corrected Welch t test when necessary. Data analysis kept intention to treat criterion, accepting an alpha error equal to 5% and a beta error smaller than 20%.

Results: Labetalol reached BP expected values faster than clonidine [38.8 +/-9.9 minutes vs 223.4 +/-70 minutes (**p= 0.02**)] and kept them stable longer [681.1 +/- 9.9 minutes vs 399.6 +/-78.5 minutes (**p= 0.004**)]. Significant differences were observed in pregnancy interruption and premature births. No differences were observed in other maternal, fetal or neonatal outcomes.

Conclusion: Intravenous labetalol reduced blood pressure faster than clonidine and the effect lasts longer. It also reduced the incidence of pregnancy interruption and preterm births, with no side effects on mothers, fetuses or neonates.

2-INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo normal se producen importantes cambios en la tensión arterial (TA). En la primera mitad se observa una caída de la presión sanguínea debida a los cambios que se producen en el músculo liso arteriolar como adaptación al embarazo. En la segunda mitad, la tensión arterial se eleva lentamente hasta que al término de la gestación la media se acerca a los valores normales de la población general. La presión sanguínea se encuentra también bajo la influencia de otros factores, como la actividad física, la postura y el stress. La hipertensión arterial en una embarazada es un signo que puede ser una manifestación clínica de patologías diferentes, como la hipertensión crónica esencial, las enfermedades renales o la preeclampsia (1, 2, 3).

Los trastornos hipertensivos constituyen una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad tanto materna como perinatal en todo el mundo. Estos hechos han despertado un enorme interés por aclarar aspectos de su fisiopatología y tratamiento que permanecen sin resolver. Uno de los problemas a los que se enfrentan actualmente los obstetras es la elección de un agente antihipertensivo que sea eficaz y seguro para la madre y el producto de la concepción.

El objetivo de esta tesis es aportar algunos hallazgos que ayuden al profesional de la especialidad a decidir un esquema terapéutico basándose en evidencias científicas; su propuesta, el desarrollo de una investigación clínica que compara la eficacia y seguridad de la clonidina, droga tradicionalmente utilizada en Argentina, con el labetalol, agente introducido en nuestro país en el año 2004 y recomendado en una normativa nacional de reciente aparición ⁽¹⁾

Comenzaremos esta introducción revisando algunos conceptos sobre hipertensión arterial y embarazo cuya aplicación ha sido de utilidad en el desarrollo de este trabajo.

2.1- Hipertensión y Embarazo: Definición. Clasificación.

La denominación hipertensión en el embarazo comprende un amplio espectro de condiciones clínicas, desde elevaciones leves de la tensión arterial hasta crisis hipertensivas acompañadas de signos de daño tisular. Si bien las manifestaciones en estas pacientes suelen ser clínicamente similares, pueden ser el resultado de causas subyacentes diferentes. La hipertensión en el embarazo, por lo tanto, no es una entidad

única. Incluye la hipertensión crónica, la preeclampsia, la hipertensión gestacional, la eclampsia y la preeclampsia sobreimpuesta a una hipertensión crónica (2, 3, 4, 5, 6).

Se define como hipertensión arterial en el embarazo a la aparición durante el mismo de valores de tensión arterial mayores o iguales a 140 mmHg en la sistólica y de 90 mmHg en la diastólica (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9,10). Esta definición se basa en la comprobación de que la variable tensión arterial responde a una distribución normal de frecuencias (8), en la que los valores mencionados caen sobre tres desviaciones estándar de la media de TA para el primer y segundo trimestres, dos desviaciones estándar a las 34 semanas y 1,5 desviaciones estándar para embarazos de término (6, 11). Si bien algunos autores consideran el uso de la TA diastólica como único criterio diagnóstico de hipertensión arterial en el embarazo, este método no demostró tener mejor valor predictivo positivo que la determinación de ambos valores (3).

En el pasado se recomendó el empleo como criterio diagnóstico de un incremento de 30 mmHg. en la TA sistólica y/ o 15 mmHg. en la diastólica entre los trimestres. Esto se considera actualmente un error. Primero, porque ese aumento se encuentra entre los parámetros normales de variación en los tres trimestres (3,12). Segundo, porque ese criterio requiere de por lo menos dos medidas, y las condiciones en las cuales se toma la TA pueden no ser idénticas en cada toma. Esto lleva a realizar comparaciones de lecturas poco confiables entre los trimestres (12). Tercero, porque no se encontró que un incremento en el aumento de 30 mmHg. en la TA sistólica y de 15 mmHg en la diastólica aumentara el beneficio de detectar pacientes con una hipertensión genuina cuando se lo comparaba con los otros métodos diagnósticos (10, 13, 14). El estudio realizado en Canadá por Moutquin y col. (15) demostró que los cambios de TA entre los

trimestres tenían baja sensibilidad (7-55%), una especificidad variable (69-99%) y un valor predictivo positivo bajo para el diagnóstico de preeclampsia (7-42%).

En la práctica clínica es imposible asegurar todo el tiempo las condiciones ideales para la medición de la TA. Factores como el temor, el frío, el lleno vesical, el ejercicio o un instrumento inadecuado pueden dar valores falsamente altos (1). Por esta razón la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16) considera que una determinación única es insuficiente para certificar el diagnóstico de hipertensión arterial y sugiere realizar dos lecturas de TA separadas por cuatro horas para confirmarlo. Otros autores (13, 14) recomiendan un intervalo de seis horas con la paciente en reposo entre las dos tomas. Sin embargo, si la primera lectura de la TA fuera mayor o igual a 160/110 mmHg., observar a la paciente durante cuatro horas podría resultar imprudente, ya que estos valores se han asociado con resultados maternos y perinatales adversos (5, 14, 17, 18). En este caso, algunos autores (3, 4) consideran que una sola lectura es suficiente y recomiendan el inicio del tratamiento en forma inmediata.

Basándose en esta asociación entre el valor de la TA y el aumento de la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal, distintos autores y consensos internacionales consideran que hipertensión arterial severa en el embarazo es aquella que alcanza valores mayores o iguales a 160/110 (3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 17, 19, 20).

Existen distintas clasificaciones de hipertensión en el embarazo. Todas ellas coinciden en que la consideración más importante es diferenciar los desórdenes previos al embarazo de los propios del mismo. En la práctica diaria, sin embargo, pueden

presentarse algunas dificultades cuando se intenta determinar a qué categoría pertenecen las pacientes que concurren a la consulta. Es importante tener en cuenta que una hipertensión previa al embarazo no diagnosticada puede permanecer enmascarada por el descenso de la TA que se produce durante el primer trimestre de la gestación. Asimismo, una hipertensión previa puede diagnosticarse por primera vez durante el embarazo e interpretarse como gestacional. Tampoco debe olvidarse que el aumento de la TA puede hacerse evidente sólo en el trabajo de parto o aún en el puerperio. En muchos casos, el diagnóstico diferencial es retrospectivo (3, 4, 7, 8, 14).

De acuerdo con la clasificación propuesta en normativas nacionales (1), consensos internacionales (2, 3, 4, 10, 17) y otros autores (6, 19, 21), hemos empleado en este trabajo la siguiente nomenclatura:

Hipertensión crónica (preexistente): hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o hipertensión diagnosticada durante el embarazo que no se resuelve posparto.

Hipertensión gestacional (inducida por el embarazo): hipertensión descubierta por primera vez después de las 20 semanas de gestación sin proteinuria. La hipertensión gestacional puede ser un diagnóstico provisional: Algunas mujeres pueden desarrollar proteinuria (preeclampsia), aunque otras podrían tener una hipertensión preexistente enmascarada por la disminución fisiológica de la TA durante la primera mitad del embarazo. El diagnóstico de hipertensión gestacional se confirma si no se ha

desarrollado preeclampsia y la TA ha retornado a sus valores normales dentro de las 12 semanas posparto.

Preeclampsia: Desorden multisistémico asociado a hipertensión arterial y proteinuria. Raramente se presenta antes de las 20 semanas de gestación.

Preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión arterial crónica: La preeclampsia puede presentarse en mujeres con hipertensión preexistente. El pronóstico es más desfavorable que con cualquiera de las dos condiciones solas.

Eclampsia: Presencia de convulsiones asociadas a preeclampsia. Emergencia obstétrica con muy alto riesgo tanto para la madre como para el feto.

2.2-Epidemiología

Los trastornos hipertensivos se encuentran entre las complicaciones médicas más comunes del embarazo, con una incidencia que oscila entre el 5 y el 10% de todas las gestantes (7, 22, 23, 24). La tarea de comparar su incidencia en diferentes poblaciones resulta dificultosa debido a diferencias en algunos criterios de diagnóstico y a fallas en los registros de datos (21, 23), pero no hay dudas de que constituyen, en especial la preeclampsia y sus complicaciones, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal en todo el mundo (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Los tipos de hipertensión en el embarazo difieren en la incidencia pero no en la naturaleza de las complicaciones maternas y perinatales. Es importante señalar que, si bien la mayor parte de las complicaciones se asocian a la preeclampsia, las hipertensas crónicas también presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

La presencia de hipertensión arterial preexistente, aún leve, duplica el riesgo de preeclampsia, pero también el de desprendimiento de placenta normoinserta y restricción del crecimiento intrauterino. Cuando la hipertensión crónica es severa (TA diastólica mayor de 110 antes de las 20 semanas de gestación) el riesgo de preeclampsia es del 46% con el consiguiente aumento de los riesgos tanto para la madre como para el feto (6). Así, la preeclampsia es más frecuente y reviste mayor gravedad en pacientes hipertensas crónicas (21).

Las mujeres embarazadas con una hipertensión ya sea recientemente diagnosticada o preexistente pueden tener otras complicaciones graves como infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada (27). En el Reino Unido, por ejemplo, los informes confidenciales sobre mortalidad materna muestran consistentemente un aumento de la misma asociada a hipertensión en el embarazo por hemorragia cerebral, eclampsia o falla orgánica terminal. (22)

La mortalidad materna por este trastorno es mayor en países en desarrollo, pero este fenómeno no expresa una mayor prevalencia de la enfermedad, sino un déficit en la calidad de atención (21).

En los países desarrollados, donde la mortalidad materna por preeclampsia ha disminuido, la preocupación principal es la mortalidad perinatal y la morbilidad feto-neonatal secundarias a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad (21, 29). La RCIU aumenta la morbilidad no sólo en la etapa neonatal sino a largo plazo. Estudios recientes muestran un riesgo aumentado para enfermedades cardiovasculares en adultos que han sido recién nacidos pequeños para la edad gestacional (29).

El 15% del total de los nacimientos pretérmino son interrupciones electivas por deterioro de la salud materna o fetal en pacientes con trastornos hipertensivos (29).

La preeclampsia se asocia a distintas enfermedades previas al embarazo. Además de la hipertensión crónica, este trastorno complica al 30% de los embarazos en mujeres diabéticas (1). Una revisión sistemática que incluyó 52 ensayos clínicos controlados (13 estudios de cohorte prospectivos, 25 estudios de cohorte retrospectivos y 14 de casos y controles) señala también a las nefropatías, las enfermedades autoinmunes y el síndrome antifosfolípido como patologías preexistentes asociadas a una mayor incidencia de preeclampsia (24).

Otros factores pre-concepcionales asociados a un riesgo mayor de preeclampsia son la edad mayor de 40 años (21, 24) (aunque hay datos que sugieren que el riesgo de preeclampsia aumenta un 30% por año de edad después de los 34) (30), la nuliparidad, la

raza negra (10, 21) y un índice de masa corporal mayor de 35 (24) . En pacientes con embarazos previos debe tomarse en consideración la historia personal de preeclampsia y la duración del intervalo intergenésico, ya que cuando el mismo supera los diez años el riesgo relativo es similar al de las pacientes nulíparas (31, 32).

Se ha sugerido también una base genética para este trastorno. La preeclampsia es más frecuente en hijas de mujeres que la han padecido (33) y en embarazos cuyos padres son hijos de mujeres afectadas (34). Sin embargo, aunque se han identificado genes que podrían estar involucrados en la etiología de este trastorno en los cromosomas 13 (35), 2 (36, 37) y 10 (38, 39), los hallazgos no son concluyentes (40, 41).

Los factores de riesgo asociados a la gestación son el embarazo múltiple, las anomalías cromosómicas, la enfermedad trofoblástica gestacional (21, 24, 42), el hydrops fetalis, la ovodonación, malformaciones congénitas y las infecciones urinarias (21, 42)

Sibai (43) y otros autores (44, 45) han señalado también que valores de TA sistólica mayores de 130 y diastólica mayores de 80 antes de las 18 semanas de gestación en pacientes sin antecedentes de hipertensión arterial se asocian a un aumento significativo de la incidencia de preeclampsia.

Algunos trabajos de revisión señalan también factores inherentes al padre, como la paternidad del primer hijo o el antecedente de paternidad en otra madre cuyo embarazo haya cursado con una preeclampsia. (24, 42). Una multípara embarazada de una nueva pareja tiene un riesgo de preeclampsia menor que el asociado a un primer

embarazo, pero mayor que el que corresponde a los embarazos subsiguientes con una misma pareja (46).

Como el cambio de pareja frecuentemente se asocia a un intervalo intergenésico largo, estos hallazgos sugieren que existe también una base inmunológica en la etiología de la preeclampsia, donde el riesgo está aumentado no solo cuando hay una exposición a nuevos antígenos paternos sino cuando hay una exposición diferida a los mismos.(32)

2.3-Fisiopatología

La gestación se asocia con importantes cambios fisiológicos en la madre que permiten la nidación y el desarrollo del producto de la concepción.

El volumen sanguíneo aumenta al término del embarazo en un 45% (47, 48). Como el aumento del volumen plasmático es mayor que el aumento en la producción de glóbulos rojos, el hematocrito desciende.

Se observan también cambios en la coagulación sanguínea. La concentración de fibrinógeno oscila entre 200 y 400 mg, con un incremento de un 50% en su valor normal (47). También aumentan los factores VII, VIII, IX y X, y en menor medida el II, XI y XII (48). El tiempo de protrombina y el de tromboplastina parcial (TTPK) están algo acortados. Hay una leve disminución del número de plaquetas por unidad de volumen.

El volumen minuto cardíaco también aumenta entre un 40 y 50%. Este aumento se produce sobre todo en el segundo trimestre (47, 48).

El sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA) se activa durante la gestación y sus componentes persisten elevados hasta el final del embarazo. Los niveles elevados de estrógenos circulantes aumentan la concentración plasmática de renina cerca de diez veces (48). El aumento de la actividad de la renina plasmática es responsable de una marcada vasodilatación del sistema arteriolar aferente con aumento de la filtración glomerular y el flujo plasmático renal (47).

El flujo plasmático renal aumenta casi un 75% y la filtración glomerular un 50%, por lo que la concentración de urea, creatinina y ácido úrico descienden significativamente en el segundo trimestre (47, 48).

A pesar de los cambios señalados, la TA desciende tempranamente y retorna a valores normales en el embarazo de término debido a la disminución de la resistencia periférica total.

En el primer trimestre hay una caída de la TA producida por una activa vasodilatación mediada por la acción de sustancias locales como la prostaciclina y el óxido nítrico (47). Esta reducción afecta en primera instancia la TA diastólica produciendo una caída de aproximadamente 10 mmHg entre las 13 y las 20 semanas (48). El descenso de los valores de TA en la paciente grávida a pesar de los elevados niveles de angiotensina circulante sugiere que la embarazada es resistente al efecto de esta y otras sustancias vasoconstrictoras. La reducción de la resistencia periférica es

atribuida a un incremento de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina (PGI₂), el factor relajante del endotelio (EDRF-óxido nítrico), la bradikinina (Bk) y la prostaglandina E (PGE). Estos vasodilatadores actuarían sobre los vasos maternos contrarrestando el efecto de los vasoconstrictores (47).

El aumento de actividad del SRAA junto al incremento de la producción de estrógenos por la unidad feto-placentaria se combinan para incrementar el volumen sanguíneo y el volumen minuto cardíaco materno.

Los cambios hemodinámicos que se producen durante el embarazo dan como resultado un aumento del flujo y del volumen circulatorio con una disminución de la resistencia vascular periférica (8, 47).

Los vasos uterinos sufren importantes cambios. Las arterias espiraladas que nutren a la placenta se dilatan debido a un remodelado vascular, llegando a incrementar su diámetro entre 30 y 40 veces. El cambio estructural producido en estos vasos por la migración trofoblástica los convierte en vasos de capacitancia alta y resistencia baja (6, 35, 47, 49, 50). Este proceso de transformación se denomina primera onda de migración trofoblástica y se produce entre las semanas 10 y 16. Una segunda migración se produce entre las semanas 16 y 22 y se extiende a las porciones miométriales de las arterias espiraladas. El principal objeto de todos estos cambios es proveer al producto de la concepción de una irrigación sanguínea adecuada.

Se ha demostrado que el aumento del flujo sanguíneo útero-placentario que se produce en la gestación normal produce un aumento local de la tensión de oxígeno y una elevación concomitante de la expresión y actividad de varias enzimas antioxidantes (51).

La invasión trofoblástica requiere un proceso de vascularización que establezca una red de irrigación feto-placentaria y un remodelado completo de las arterias espiraladas que constituya una circulación útero-placentaria (41).

El proceso de invasión trofoblástica y remodelado de las arterias espiraladas tiene suma importancia para el desarrollo de una gestación normal (52). Durante el mismo, el trofoblasto extraveloso penetra en la pared muscular de las arterias espiraladas. La capa muscular desaparece y las terminaciones adrenérgicas se reducen. Queda así constituido un conducto vascular incapaz de reaccionar a estímulos vasoconstrictores o vasodilatadores y que permanece constantemente abierto facilitando el pasaje de sangre (6, 47).

En este proceso, las células del trofoblasto extraveloso adquieren el fenotipo de las células endoteliales y expresan sus marcadores de superficie característicos, como la caderina vascular endotelial (CV-caderina) y las integrinas α y β (53).

El endotelio normal es un órgano sumamente activo que desarrolla funciones metabólicas, hormonales y estructurales (47). La primera de ellas es la de constituirse en una importante barrera semipermeable que separa al torrente circulatorio del espacio extravascular, manteniendo no sólo la presión coloidosmótica sino protegiendo la pared vascular de las hormonas, metabolitos y productos de desecho a eliminar por vía renal.

Frente a cambios hemodinámicos o humorales, el endotelio sintetiza y secreta sustancias biológicamente activas que controlan secundariamente su tono y estructura celular.

La segunda de sus funciones es contribuir a la prevención de la coagulación intravascular ofreciendo una superficie con propiedades anticoagulantes, antitrombóticas y fibrinolíticas. Algunos compuestos como la PCI2 y el ERDF son secretados al lumen vascular inhibiendo la adhesividad y la agregación plaquetarias, otros como el activador tisular del plasminógeno promueven la trombolisis y otros como el heparan sulfato aceleran la inactivación de trombina por antitrombina III.

La presencia de sitios específicos de unión en la superficie endotelial representa un papel destacado en la cascada de reacciones enzimáticas. Un desequilibrio en los factores que favorecen la coagulación puede contribuir a la aparición de trombosis arteriales y venosas.

La tercera función es la modulación del tono vascular a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. En condiciones normales el endotelio segrega sustancias vasodilatadoras como bradikinina, adenosina, (PCI2) , EDRF y el factor hiperpolarizante (EDHF). También produce sustancias vasoconstrictoras como endotelina, angiotensina, endoperóxidos cíclicos (PGH2) y el llamado factor constrictor derivado del endotelio (EDCF) ⁽⁵⁴⁾.

El balance entre vasoconstrictores y vasodilatadores mantiene el equilibrio del tono muscular liso y define los valores de TA. La ruptura de dicho equilibrio da lugar a

un predominio de la vasoconstricción, resultando por ello en espasmo vascular y disminución de la perfusión regional y sistémica. Un desequilibrio sostenido y prolongado resulta en hipertensión arterial.

La adaptación estructural es mediada por un equilibrio entre los factores vasoconstrictores, que actúan como promotores del crecimiento y los vasodilatadores, que lo inhiben. La expresión excesiva de los factores promotores puede resultar en una remodelación vascular adaptativa o patológica (55).

Un endotelio que funciona normalmente mantiene el tono vascular normal, retarda la adhesividad de plaquetas y leucocitos, resulta una barrera para los lípidos sanguíneos e inhibe la migración y proliferación de células de la capa muscular lisa.

Ante una injuria o lesión endotelial se alteran los mecanismos fisiológicos, dando como resultado un endotelio disfuncional, caracterizado por un desequilibrio de los factores que tienden a la vasoconstricción, al aumento de la adhesividad plaquetaria y leucocitaria así como la formación de depósitos de fibrina, migración con excesivo crecimiento de las células de la capa muscular lisa y formación de microtrombos (56).

Dentro de la patogenia de la preeclampsia pueden considerarse dos etapas (6). El defecto inicial de la preeclampsia sería una placentación anormal. (19, 21, 47, 57, 58). Por una parte, la asociación entre preeclampsia y algunas condiciones obstétricas que se acompañan de anomalías de la placenta (trofoblastomas, embarazo múltiple, vellosidades hidrópicas) hace suponer que el trofoblasto es un elemento clave en su fisiopatología. Por otra parte, la asociación entre preeclampsia y enfermedades que

afectan la microcirculación (diabetes, hipertensión crónica, colagenopatías), ha dado lugar a la especulación de que existe una alteración de la perfusión placentaria (21).

Los estudios recientes proveen evidencia de un remodelado vascular anormal en las arterias espiraladas (21, 35). Estos vasos sólo son excavados hacia el lado de la decidua por lo que conservan su capa muscular y la inervación adrenérgica. El volumen de flujo sanguíneo permanece en los niveles anteriores produciendo una irrigación insuficiente de la unidad útero-placentaria, con los trastornos consiguientes (6, 47).

La segunda etapa consiste en la transformación de esta mala adaptación útero-placentaria en una afección sistémica (6). La falla de los cambios cardiovasculares trae como resultado la hipertensión arterial, la reducción del volumen plasmático y del gasto cardíaco (19, 21) y la perfusión inadecuada de casi todos los órganos del cuerpo (19). Hay espasmo vascular, activación de las plaquetas y del sistema de coagulación, con formación de microtrombos. (6, 19, 21, 47).

El nexo entre la placenta y el desorden sistémico parece involucrar la disfunción endotelial y el stress oxidativo (6, 47, 58, 59, 60, 61).

La injuria de la célula endotelial y su consiguiente disfunción jugarían un importante rol en la patogénesis de la preeclampsia (47, 59, 62). El desequilibrio entre vasodilatadores como la prostaciclina y vasoconstrictores como el tromboxano (TXA₂) y la angiotensina, particularmente en la circulación útero-placentaria y renal sustenta la hipótesis de que la disfunción de las células endoteliales es crucial en la patogenia de la

preeclampsia y explica muchas de las manifestaciones clínicas del cuadro (56, 63). La falta de estimulación del SRAA, a pesar de la hipovolemia, y el aumento de la reactividad vascular a angiotensina II y noradrenalina se explicarían por el mismo mecanismo (56, 64).

Abd Alla y colaboradores (35) han encontrado un aumento de la heterodimerización entre el receptor para Angiotensina AT-1 y el receptor para bradikinina B-2. Esto resultaría en una respuesta aumentada a la Angiotensina II.

Se ha descrito también que el polimorfismo del gen T235 que codifica la angiotensina aumenta el riesgo. Sin embargo, hasta hoy no se ha encontrado una asociación significativa entre una mutación o polimorfismo genético y la preeclampsia.

También se ha reportado la presencia de autoanticuerpos anti receptor de angiotensina 1 (AT1AA). Estos anticuerpos antagonizarían al receptor AT-1 y participarían en la producción de las lesiones vasculares de la preeclampsia. Sin embargo no se ha podido establecer aún una relación causal directa entre estos anticuerpos y la preeclampsia, ni tampoco una relación temporal entre la aparición de estos anticuerpos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad (35).

Algunas alteraciones morfológicas características de la preeclampsia aportan evidencia adicional a favor del papel de la injuria del endotelio en este trastorno. El estudio de material de biopsias renales provenientes de pacientes con preeclampsia muestra una

alteración que no se observa en otras formas de hipertensión (8, 47, 63).

Esta lesión, que se denomina endoteliosis glomerular, consiste en un aumento de tamaño de los glomérulos por hipertrofia y vacuolización de las células endoteliales con depósitos de fibrinógeno dentro y debajo de las mismas. Como consecuencia de todo el proceso se produce la obstrucción de la luz vascular.

El hallazgo de la endoteliosis glomerular junto con los cambios que se observan en la ultraestructura de los lechos vasculares placentarios y uterinos es una de las bases que sustentan la hipótesis de que el daño endotelial es el factor común a todas las alteraciones que se producen en la preeclampsia (47, 62).

Sin embargo, estudios recientes muestran que este proceso considerado patognomónico de la preeclampsia ocurre en forma leve en un número significativo de embarazos normales de término, lo que sugiere que la disfunción endotelial de la preeclampsia podría ser la expresión exagerada de un fenómeno presente en todos los embarazos cercanos al término (35).

Distintos marcadores de activación del endotelio están alterados en las mujeres con preeclampsia, como el antígeno del factor de von Willebrand (65), fibronectina (63, 66), factor tisular soluble, selectina E soluble, factor de crecimiento plaquetario, endotelina (62) y óxido nítrico (67). Hay evidencias de stress oxidativo (68), aumento de la peroxidación de lípidos (69) y activación plaquetaria. Los niveles de leptina están aumentados desde la semana 20 (67). Muchas de estas observaciones sostienen esta hipótesis y se mencionan en revisiones recientes (35, 64)

Estas dos líneas de evidencia -el papel crucial de la placenta y la disfunción endotelial subsecuente y responsable por el daño de órgano blanco- han generado un paradigma que ha constituido el marco de todas las investigaciones de las últimas décadas. La placenta, posiblemente como resultado de una isquemia, secreta un factor o factores dentro de la circulación materna que dañan en forma directa o indirecta sus células endoteliales. Este paradigma requiere responder dos preguntas esenciales acerca de la fisiopatología de la preeclampsia; la primera, por qué falla el proceso normal de vasculogénesis placentaria, dando como resultado un remodelado vascular incompleto en las arterias espiraladas. La segunda: cuál es el factor placentario que produce las manifestaciones clínicas de la enfermedad (35).

Zhou y colaboradores (53) demostraron que durante el desarrollo normal de la placenta el citotrofoblasto regula la expresión de moléculas adhesivas características de las células epiteliales y adopta un fenotipo similar al de la superficie endotelial. Este proceso se conoce como pseudovasculogénesis. En la preeclampsia, el citotrofoblasto no es capaz de realizar esta transformación de integrinas y moléculas de superficie, resultando imposible la invasión del miometrio de las arterias espiraladas (70,71).

En las últimas décadas, la teoría del stress oxidativo y la del desequilibrio entre los factores pro y anti angiogénicos han tratado de encontrar explicación a este fenómeno, y a su conexión con la disfunción endotelial materna.

La teoría del stress oxidativo propone que la hipoxia en la interfase feto-útero-placentaria genera radicales libres que llevan a procesos de peroxidación y daño molecular capaces de iniciar la disfunción en las células del endotelio materno (21, 51). Algunos autores (72) han sugerido que la alteración del remodelado vascular de las arterias espiraladas también podría estar relacionada con este mecanismo.

Cualquiera sea la causa de la alteración en la migración trofoblástica, el resultado es una perfusión placentaria inadecuada capaz de producir stress oxidativo por distintos mecanismos. La persistencia de la capa muscular de las arterias espiraladas produciría variaciones en el flujo sanguíneo útero-placentario, ya que éstas conservarían su capacidad de respuesta a estímulos vasoconstrictores. Esto llevaría a situaciones intermitentes de hipoxia -oxigenación en el tejido placentario durante todo el embarazo.

Las situaciones de hipoxia-oxigenación reiteradas son un potente estímulo para la activación de la xantina oxidasa, enzima que se expresa en el citotrofoblasto, sinciotrofoblasto y células del estroma de las vellosidades coriales y que es una importante fuente de producción de anión superóxido. Se ha demostrado que hay un aumento de la actividad de esta enzima en pacientes preeclámpticas (73). Así, la xantina oxidasa podría jugar un papel fundamental en el daño tisular inducido por radicales libres en la placenta humana.

Hung y colaboradores (74) han demostrado *in vitro* que la hipoxia-oxigenación en placentas normales del tercer trimestre lleva a daño tisular por formación de radicales libres y activación de la apoptosis. Estos autores sugieren también que como

resultado de una perfusión insuficiente, los procesos de apoptosis producirían pasaje de microvesículas del sincitiotrofoblasto a la circulación materna. Estas partículas, que están presentes en embarazadas normales, se encuentran aumentadas en pacientes con preeclampsia y se han asociado a la activación de neutrófilos maternos, los que a su vez contribuyen a la activación del endotelio.

Las nicotinamida dinucleótido fosfato (NADP) hidroxilasas son otra importante fuente de producción de anión superóxido hallada en neutrófilos, células endoteliales y trofoblasto humanos (75). Los estímulos que podrían estimular la activación de la NAD(P) hidroxilasa en la preeclampsia incluyen la hipoxia en la unidad feto-útero-placentaria (76), la elevación de las concentraciones de citocinas en plasma materno (75) y el aumento de la respuesta a la Angiotensina II (77).

Otros autores (77) han demostrado una expresión aumentada de la NAD(P) hidroxilasa tanto en el trofoblasto como en el músculo liso vascular en pacientes con preeclampsia.

Se ha propuesto otro mecanismo para la activación de la NAD(P) hidroxilasa mediado por un autoanticuerpo del tipo IgG que se ha encontrado en el suero de pacientes con preeclampsia. Esta inmunoglobulina es capaz de unirse al receptor AT₁ (AT₁R-AA) y estimular la respuesta a la angiotensina II (78, 79). Esto podría desencadenar una activación sostenida de la NAD(P) hidroxilasa por acción directa sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico o por un mecanismo de retroalimentación positiva, en el que la angiotensina II aumentaría la producción de anión superóxido, el que a su vez activaría el receptor de factor de crecimiento

epidérmico (80). Existe evidencia que implica a la activación de la NAD(P) hidroxilasa en el stress oxidativo asociado con la preeclampsia (77, 80, 81) .

Otros estudios referidos a la presencia de stress oxidativo en la unidad útero-placentaria son los que señalan mayor concentración de marcadores de peroxidación lipídica y mayor producción y secreción de F2-isoprostanos in vitro en placentas de pacientes preeclámpticas .

Estudios que han evaluado la concentración de vitamina E o la expresión y actividad de enzimas antioxidantes, que la capacidad antioxidante de la placenta está disminuida en la preeclampsia (82).

El stress oxidativo en la placenta podría llevar directa o indirectamente a stress oxidativo sistémico. La activación de neutrófilos por el pasaje de microvesículas del sinciotrofoblasto a la circulación (74) libera peróxidos y estimula la síntesis de citokinas. Esto contribuye a la activación de las células endoteliales, a la adhesión de leucocitos y a mayor activación de neutrófilos.

Estudios realizados con neutrófilos aislados de pacientes con preeclampsia muestran que estos sintetizan más anión superóxido al activarse que los de las pacientes normales. Este proceso es mediado por la NAD(P)hidroxilasa (82, 83).

El perfil lipídico de las pacientes con preeclampsia es otro factor predisponente para el stress oxidativo. Las concentraciones de ácidos grasos libres, triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) están elevadas, mientras que las de

colesterol y demás lipoproteínas no presentan cambios. Las partículas de las VLDL son más pequeñas que las de las pacientes normales, lo que facilitaría su oxidación.

Numerosos estudios han aportado evidencia de que la peroxidación de lípidos está aumentada en las pacientes con preeclampsia (82).

Las cadenas laterales de aminoácidos de las proteínas pueden ser modificadas por oxidación directa o por productos de peroxidación de lípidos, resultando en la adición de grupos carbonilo. Estas proteínas modificadas también están elevadas en pacientes con preeclampsia (82).

Además de evaluar el daño tisular producido por procesos de oxidación, varios trabajos han valorado la capacidad antioxidante en la circulación materna a través del estudio de la capacidad oxidativa total, de la concentración de antioxidantes específicos y de la actividad de enzimas antioxidantes. Los diferentes métodos utilizados no son comparables y los resultados no siempre han sido confiables, pero en conjunto sugieren que la capacidad antioxidante está disminuida en la circulación de mujeres con preeclampsia (82).

La teoría que atribuye al stress oxidativo el nexo entre la patología placentaria y la enfermedad sistémica no ha podido explicar aún cómo los radicales libres logran activar al endotelio. Entre los intermediarios propuestos en este proceso, se encuentran los productos estables de la peroxidación de lípidos (el malondialdehído, por ejemplo), los neutrófilos o monocitos activados en el espacio intervelloso y el material proveniente del tejido placentario hipóxico.

Por otra parte, la identificación de anticuerpos con la capacidad de activar la NAD(P)hidroxilasa con producción de radicales libres en mujeres con preeclampsia sugiere un origen diferente para el stress oxidativo (78).

Aunque representa una teoría interesante, el rol del stress oxidativo en la patogénesis de la preeclampsia cobraría real importancia si pudiera demostrarse a través de ensayos clínicos que la prevención del stress oxidativo previene la preeclampsia (21).

La más reciente de las teorías que intenta explicar la fisiopatología de la preeclampsia la considera un estado de desequilibrio entre factores pro y antiangiogénicos (41, 63, 84).

Los principales factores pro-angiogénicos de la placenta pertenecen a la familia de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Los VEGF son importantes tanto en la angiogénesis como en el mantenimiento de la integridad de las células endoteliales en condiciones basales. Además de los VEGF el otro factor angiogénico es el factor de crecimiento placentario (PlGF). Aunque la función de PlGF no está claramente definida, pareciera tener una acción sinérgica con los VEGF y sería necesario para la restauración de lesiones vasculares y angiogénesis en presencia de isquemia tisular (35). Sumados a ellos, las angiopoyetinas (Ang1 y Ang 2) y su receptor Tie 2 se expresan abundantemente en la placenta normal y actúan en la última etapa de la angiogénesis (41).

El principal factor presente en la placenta, VEGF-A, se une a dos receptores de tirosina kinasa 1: El Flt1, también conocido como VEGFR-1 y el KDR-Flk, también conocido como VEGFR-2. El VEGF-A y el PlGF son producidos por el trofoblasto de casi todas las especies. Tanto el Flt1 como el KDR-Flk se expresan en las células endoteliales y en el trofoblasto (35, 41).

El sFlt1 es el mayor inhibidor endógeno de la angiogénesis encontrado en la placenta. Esta proteína es una forma trunca del receptor Flt1 codificada por un alelo del gen Flt1 que presenta un dominio extracelular más corto, pero conserva la capacidad de unirse a VEGF y PlGF. Así, el sFlt1 circulante puede competir con los receptores que se encuentran en la superficie celular (35, 41, 85).

Inicialmente sFlt1 se identificó como un factor soluble presente en el tejido placentario (86) y en el plasma (87, 88) de embarazadas normales. Aunque el sFlt1 se sintetiza en las células endoteliales y monocitos, la placenta parece ser el principal productor de este factor durante el embarazo, tal como lo evidencia la caída dramática de su concentración plasmática luego del alumbramiento (86, 89).

El sFlt1 está muy aumentado tanto en la placenta como en el plasma de las pacientes preeclámpicas (86). Este aumento está asociado con una disminución de los niveles circulantes de VEGF y PlGF (90). Se supone que este exceso de sFlt1 circulante podría llevar a un estado antiangiogénico y causar la disfunción endotelial que lleva al cuadro clínico de la preeclampsia. Las propiedades antiangiogénicas del plasma de

pacientes preeclámpticas se deberían al bloqueo de VEGF y PlGF por el sFlt1 circulante.

En un trabajo de investigación realizado en ratas preñadas (86) se demostró que la administración endógena de sFlt 1 les producía hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular. Esta experiencia hizo pensar que el exceso de sFlt1 circulante podía ser responsable de la hipertensión y la proteinuria de la preeclampsia por la inducción de una deficiencia de VEGF y PlGF. Este hallazgo dirigió las investigaciones hacia el proceso de angiogénesis placentaria en la preeclampsia y la presencia de marcadores en suero y orina de estas pacientes (41).

Un estudio de casos y controles (91) mostró que los niveles de sFlt1 estaban aumentados y los de VEGF disminuidos en las pacientes control, pero que este efecto estaba significativamente aumentado en las preeclámpticas. Los niveles plasmáticos de sFlt1 aumentaron 5 semanas antes de la aparición de los signos clínicos de preeclampsia y se observó un descenso de los niveles de VEGF y PlGF libres (92).

Los estudios realizados in vitro sugieren que el antagonismo entre el sFlt1 y los factores VEGF y PlGF es necesario para inducir la enfermedad sistémica (86). Esto ha generado un considerable entusiasmo por el estudio del sFlt1 como importante mediador en la preeclampsia (35).

Existe evidencia que sugiere que el antagonismo entre sFlt1 y los factores angiogénicos VEGF y PlGF produce la disfunción endotelial en la preeclampsia.

Los datos recientes sugieren que el VEGF puede ser de particular importancia para mantener la integridad del endotelio fenestrado que se encuentra en los glomérulos, cerebro e hígado, órganos especialmente afectados en la preeclampsia (35). Una reducción del 50% de la producción renal de VEGF obtenida por mutación genética en ratones resultó en endoteliosis glomerular y proteinuria, proveyendo evidencia genética de que una codificación anormal del VEGF podría generar un fenotipo similar al de la preeclampsia (93).

Durante mucho tiempo se ha pensado que la preeclampsia se relaciona con varios genes y la investigación sobre este tema ha despertado gran interés. A partir de la observación de que existe una predisposición familiar, se ha sugerido que los genes involucrados en los cambios hemodinámicos de la gestación (94, 95), trombofilias, stress oxidativo e inmunogenética podrían ser condicionantes genéticos de la preeclampsia (96).

La trisomía 13 ha sido asociada con la preeclampsia, sugiriendo que una proteína de este cromosoma podría ser importante (97). El gen que codifica a Flt1 y sFlt1 se localiza en el cromosoma 13q12 (35). Sin embargo, otros reportes sugieren una posible asociación con proteínas codificadas en un locus del cromosoma 2 (36, 37), sin ninguna relación conocida con sFlt1. Dos estudios recientes identificaron otro locus ligado a la preeclampsia en 10q22 (38, 39).

Es posible que existan otros factores genéticos no identificados aún que contribuyan a esta patología multifactorial (35). No hay un único gen o locus cromosómico que pueda explicar la compleja patogénesis de la preeclampsia (41).

La teoría del sFlt1 no ofrece una explicación completa para el cuadro de la preeclampsia. Existen muchos elementos que permanecen sin explicación. La alteración de la coagulación, de la función hepática y los trastornos neurológicos se han informado en animales tratados con sFlt1 (35). Sin embargo algunos factores maternos predisponentes como la insulinoresistencia y la hipertensión parecen ser independientes de la placenta (98).

La preeclampsia se asocia no solamente con el primer embarazo sino con intervalo intergenésico prolongado (31, 32, 99) y tiempo corto de cohabitación entre los miembros de la pareja antes del embarazo (100). Muchas de las enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular también son factores de riesgo para preeclampsia, en especial la diabetes mellitus, hipertensión y nefropatías. Es posible que los factores PlGF y VEGF producidos por la placenta interactúen con estos factores que aumentan la susceptibilidad materna de modo complejo para producir una enfermedad que varía en su momento de aparición y severidad (101).

Finalmente, la relación entre sFlt1 y otros mecanismos de daño sistémico postulados como el aumento de la sensibilidad a la Angiotensina II, el aumento del anticuerpo antirreceptor de Angiotensina 1 (AT1-AA), la hiperuricemia, y el aumento del tono simpático se desconocen hasta el presente (35).

Tanto los ligandos como receptores del VEGF se expresan en el tejido placentario desde el primer trimestre (90). Así podría formularse la hipótesis de que el desarrollo vascular placentario estaría regulado por un balance local entre factores pro y

antiangiogénicos, y que el exceso de sFlt1 en etapa temprana de la gestación podría contribuir a una vasculogénesis placentaria anormal.

Los niveles circulantes de sFlt1 son relativamente bajos al principio de la gestación y comienzan a elevarse en el tercer trimestre. En la preeclampsia esta elevación del sFlt1 es temprana y exagerada (35, 41, 90). Sumado a esto, las concentraciones plasmáticas de PlGF están alteradas antes de la semana 20 de la gestación en pacientes preeclámpticas (91, 92, 102). Esta disminución de los niveles de PlGF en etapa tan temprana de la gestación no se corresponde con un incremento del sFlt1. Esto podría reflejar una menor producción placentaria de PlGF o un aumento de la fracción fija a receptores de membrana. Los mecanismos precisos de esto no están aclarados (41).

Esta alteración temprana del balance angiogénico podría contribuir a una invasión vascular inadecuada del citotrofoblasto en la primera mitad de la gestación y su proyección en la circulación general produciría una disfunción endotelial en el tercer trimestre. En este caso, la isquemia placentaria sería consecuencia, y no causa de esta alteración en el balance angiogénico. Si bien existen estudios in vitro que muestran una asociación entre el aumento del sFlt1 y una invasión trofoblástica inadecuada, no hay estudios in vivo que puedan sustentar esta hipótesis (35).

Las consecuencias funcionales de la invasión trofoblástica anormal no se conocen realmente, pero es posible pensar que hay un compromiso de la circulación en el espacio intervilloso que lleva a una isquemia placentaria (41). Se ha descrito a esta

isquemia placentaria como un fenómeno precoz que lleva a producción placentaria de factores solubles que producen una disfunción endotelial, trayendo como resultado las manifestaciones clínicas.

Estudios realizados en cultivos de tejidos mostraron que la hipoxia podía inducir la expresión del ARNm del VEGF, indicando que el oxígeno es un importante regulador de la angiogénesis ⁽¹⁰³⁾. Rajakumar y Conrad ⁽¹⁰⁴⁾ investigaron la expresión de un factor angiogénico inducido por hipoxia (HIF) en placentas normales y encontraron que los ARNm de los factores HIF-1 α y HIF-2 α estaban presentes en placentas de cualquier edad gestacional. En otros dos estudios ^(105, 106) demostraron que la expresión del HIF-2 α era la única aumentada en las placentas preeclámpticas y no estaba regulada por oxígeno.

Considerando que tanto sFlt1 como VEGF son genes inducibles por hipoxia, responden al HIF y están inducidos en placentas preeclámpticas, estos datos podrían sustentar una hipótesis diferente respecto del mecanismo de inducción de la preeclampsia.

Flt1 como VEGF son genes inducibles por hipoxia, responden al HIF y están inducidos en placentas preeclámpticas, estos datos podrían sustentar una hipótesis diferente respecto del mecanismo de inducción de la preeclampsia.

Nagamatsu y colaboradores ⁽¹⁰⁷⁾ demostraron que la disminución progresiva del aporte de oxígeno en cultivos de citotrofoblasto provocaba un aumento de la concentración de sFlt1 y de su ARNm. Este estudio aportó evidencia a favor de que el exceso de sFlt1 en la preeclampsia podía ser una consecuencia de la hipoxia placentaria. Sin embargo, no

descarta la posibilidad de que las alteraciones señaladas fueran una consecuencia primaria y directamente ligada al fenómeno de placentación anormal de esta patología.

Ahmad y Ahmed ⁽¹⁰⁸⁾ demostraron en cultivos de células endoteliales de vena umbilical que aportando sFlt1 exógeno se reducía significativamente la migración. Este experimento sugiere que el sFlt1 podría comprometer la migración e invasión del trofoblasto (que se transforma en endotelio), causando un remodelado vascular defectuoso y como consecuencia, hipoxia.

Las investigaciones del grupo de Susan Fisher ⁽⁷⁰⁾ sugirieron que la tensión de oxígeno podía regular la capacidad de diferenciación del citotrofoblasto y por lo tanto, de expresar proteínas críticas para la invasión. Como la preeclampsia se asocia con la imposibilidad del trofoblasto de invadir las arterias espiraladas plantearon la hipótesis de que en esta enfermedad los eventos que habitualmente ocurren en el primer trimestre y que convierten la interfase materno-fetal en un lecho bien oxigenado fracasaban.

En dos ensayos diferentes, demostraron en cultivos de citotrofoblasto y en secciones de placenta preecláptica in vivo que la disminución del aporte de oxígeno reducía la invasión trofoblástica. Asimismo, observaron que la hipoxia alteraba la expresión de integrinas $\alpha 1$ que aparecen en el momento de la invasión trofoblástica sugiriendo que las células podían comenzar pero no completar la diferenciación en células endoteliales necesaria para la invasión ⁽¹⁰⁹⁾.

Una alta tensión de oxígeno promueve la diferenciación del citotrofoblasto y esto explicaría la extensa invasión del lecho arterial y no del venoso en la circulación

uterina. La imposibilidad de lograr el acceso a una provisión adecuada de sangre materna inhibiría esta diferenciación en células con capacidad invasiva. Esta situación promovería la aparición de la preeclampsia.

Los efectos de la hipoxia sobre el VEGF fueron inicialmente estudiados en las células endoteliales. Gerber y colaboradores (110) demostraron que la hipoxia estimulaba la expresión de receptores para sFlt1 en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC). Asimismo, encontraron un segmento del Flt1 que coincidía con el sitio de unión al HIF encontrado en otros genes inducibles por hipoxia, como el gen para VEGF y para eritropoyetina.

El interrogante por resolver es si es la hipoxia materna lo que produce el aumento de sFlt1 que lleva a la disfunción endotelial materna o si el aumento de sFlt1 desencadena la hipoxia placentaria.

Los estudios del grupo de Susan Fisher (90) y de Nagamatsu (107) realizados *in vitro* han sugerido que el aumento de sFlt1 es secundario a la hipoxia placentaria. Sin embargo, la disminución de las concentraciones séricas de PlGF se observa desde el primer trimestre de la gestación (102) y por lo tanto precede la aparición de los signos clínicos de la preeclampsia (92). Este hecho sugiere que la alteración del balance en la angiogénesis placentaria es la causa primaria de la placentación anormal que lleva a la preeclampsia en el segundo o tercer trimestre.

Se ha demostrado también que el sFlt1 *in vitro* interfiere con la diferenciación e invasión del trofoblasto (90). Experimentos preliminares en ratas muestran que sFlt1

puede suprimir la diferenciación de las células del citotrofoblasto en células trofoblásticas gigantes (línea equivalente al citotrofoblasto que invade la pared vascular en humanos) (101)

Si este efecto pudiera probarse también en otros ensayos podría especularse con que el balance angiogénico es crucial en los primeros pasos de la diferenciación e invasión del trofoblasto y el remodelado vascular materno. La hipoxia actuaría, a su vez, estimulando la producción de sFlt1 llevando a un círculo vicioso de producción que llevaría finalmente a la preeclampsia.(41)

La preeclampsia ha sido llamada con justicia “la enfermedad de las teorías” (8,112).Hasta hoy ninguna de ellas ha sobrevivido el embate del tiempo.

Actualmente no existe una prueba de tamizaje para preeclampsia. Si se demostrara a través de ensayos clínicos randomizados que los niveles séricos o del PlGF son predictores sensibles y específicos para preeclampsia podría evaluarse la eficacia de intervenciones no específicas, así como el empleo de agentes farmacológicos capaces de contrarrestar el efecto de sFlt1 para el tratamiento de la preeclampsia (35).

Si se demostrara que la profilaxis con antioxidantes o con suplementos de calcio (113) es beneficiosa, sería fundamental tener un marcador cuyo valor predictivo fuera confiable en pacientes tanto de bajo como de alto riesgo, a fin de dirigir las intervenciones hacia las poblaciones que pudieran obtener mayor beneficio de ellas. Ese marcador no ha sido

encontrado aún. Es probable que no exista una única prueba capaz de predecir una enfermedad en cuya patogénesis actúan múltiples factores (21, 35 , 41, 58, 82).

La evidencia disponible hasta la fecha hace pensar que queda todavía un largo camino por recorrer en la investigación de la fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo.

2.4-Diagnóstico

El registro de la tensión arterial y la pesquisa de proteinuria durante el control prenatal son los pilares diagnósticos de la preeclampsia (1, 6, 39)

El diagnóstico de hipertensión arterial se realiza gracias al control de rutina de la misma, ya que la mayoría de las mujeres son inicialmente asintomáticas (2).

El tensiómetro de mercurio es el que se prefiere para tomar la presión sanguínea (1). El manguito o puño está formado por una capa exterior con un bolsillo en un extremo. Una bolsa de goma se aloja dentro de este bolsillo. El tamaño de esta bolsa es muy importante, ya que si es demasiado pequeña sobreestimaré la presión sanguínea y si es demasiado grande, la subestimaré. Para la mayor parte de la población, la bolsa estándar (11cm x 23 cm.) es lo suficientemente larga. Para pacientes con una circunferencia mayor de 29 cm. medida en la mitad del brazo, se utiliza una bolsa de 12,5 x 35 cm.

El material de la bolsa exterior debe ser de un material que no pueda estirarse y más largo que la bolsa de goma para que pueda rodear la parte superior del brazo y quedar seguro.

Una medición precisa de la TA requiere una atención detallada. Es importante recordar que el temor, el frío, el lleno vesical, el ejercicio y un instrumento inadecuado pueden dar valores falsamente altos de la TA (1).

La posición correcta para registrar la TA es con la paciente sentada o recostada sobre su lado izquierdo. El brazo debe estar apoyado para que los músculos estén relajados y la altura de la parte superior del brazo debe permitir que el manguito esté al mismo nivel del corazón (1, 2, 3).

Una técnica adecuada para la toma de la TA requiere que la paciente esté relajada y cómoda, que el manguito se coloque firmemente al menos 2 o 3 cm. por encima del codo, que el centro de la bolsa de goma quede en la parte interna del brazo, sobre la arteria braquial y que la manguera no quede aplastada ni doblada por debajo del manguito.

El estetoscopio se coloca sobre la arteria braquial. Se bombea el balón hasta 30 mm Hg por encima del valor en el que deja de percibirse el pulso. Una vez que se libera la válvula de control, se permite que el mercurio caiga alrededor de 2-3 mm por segundo.

El nivel de la columna mercurial en que se escucha por primera vez un sonido similar al de un golpe se denomina primera fase de Korotkoff y corresponde a la TA sistólica. La TA diastólica se medirá al quinto ruido de Korotkoff, luego del cual desaparece el sonido y corresponde a la TA diastólica (1, 6, 19, 114, 115).

Para realizar el diagnóstico de proteinuria es importante tener en cuenta que la misma puede fluctuar ampliamente durante el transcurso del día incluso en casos graves, por lo que una simple muestra de orina obtenida en forma aleatoria puede no ser relevante. La proteinuria se define como la presencia de 300 mg o más en una muestra de orina recolectada en brocal durante 24 horas. (2, 3, 9, 10, 16, 116)

No obstante, en situaciones en las que esta determinación no es posible, pueden utilizarse como métodos alternativos una tira reactiva o la prueba del ácido sulfosalicílico para una evaluación cualitativa. Estos métodos son simples y rápidos, pero los resultados no siempre son confiables. (3, 12, 13, 116)

El edema es un signo que aparece en la mayor parte de las embarazadas normales, por lo que ha sido abandonado como marcador para preeclampsia y no se incluye dentro de las clasificaciones (2, 10). Un estudio multicéntrico (117) mostró que el edema y el aumento de peso no tienen efecto significativo sobre la morbilidad y mortalidad perinatal. No obstante, se aconseja el seguimiento más estricto de las pacientes que presentan edema facial o un aumento excesivo de peso para detectar precozmente la eventual aparición de proteinuria (2).

La evaluación de la paciente embarazada hipertensa requiere una anamnesis orientada a la patología (1, 2) y control en consultorios especializados (6, 8).

No existe una única prueba confiable para el diagnóstico de la preeclampsia (2) Los exámenes complementarios recomendados para el seguimiento de la hipertensión en el embarazo sirven fundamentalmente para orientar hacia el diagnóstico diferencial entre preeclampsia e hipertensión crónica. También permiten evaluar la severidad del trastorno hipertensivo (1).

La función renal se evalúa por medio de la creatinina plasmática, la uremia, la uricemia y la proteinuria de 24 horas. El aumento de la creatininemia a valores mayores de 0,8 mg%, indica una disminución de la perfusión renal y de los índices de filtrado glomerular que se asocia a los casos graves de hipertensión gestacional y preeclampsia (1,3). La uremia permite diferenciar la hipertensión gestacional de una nefropatía.

La uricemia tiene baja sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica; en hipertensas crónicas, puede ser de utilidad para identificar aquellas que presentan un riesgo mayor de desarrollar una preeclampsia sobreimpuesta.(118). Cifras mayores de 5 mg/100 mL se correlacionan con mal pronóstico fetal (1).El aumento de la uricemia se ha asociado a restricción de crecimiento intrauterino, síndrome de dificultad respiratoria y muerte perinatal (3, 119).

La proteinuria de 24 horas es el marcador de daño endotelial y también se correlaciona con mal pronóstico fetal. Otra prueba utilizada es el sedimento de orina en fresco, donde la presencia de cilindros granulosos indica daño renal.

Los estudios hematológicos que se realizan son: Hematocrito, recuento plaquetario, pruebas de coagulación y frotis de sangre periférica. El primero valora la presencia de hemoconcentración o hemólisis (1, 3) La disminución del recuento de plaquetas a valores menores de 150.000/mm³ sugiere consumo elevado en la microcirculación. La trombocitopenia ocurre en una de cada 5 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo (3) .En casos severos se produce una hipofibrinogenemia con aumento de los productos de degradación del fibrinógeno. El frotis de sangre periférica puede presentar esquistocitos que indican la magnitud del daño endotelial con presencia de hemólisis (1,3).

La función hepática permite evaluar el grado de compromiso de este órgano. Además de la GOT y la GPT, cuyo aumento sugiere daño tisular, el aumento de la LDH se asocia a hemólisis y daño hepático y puede predecir el potencial de recuperación en pacientes con síndrome HELLP (hemólisis, daño hepático, trombocitopenia) (3 ,120).

En estas pacientes se realiza también fondo de ojo y electrocardiograma. Un examen de fondo de ojo con alteraciones vasculares o una imagen electrocardiográfica compatible con una hipertrofia del ventrículo izquierdo sugieren la presencia de una hipertensión crónica.

Se recomienda la realización de estas pruebas en forma semanal. Frente a la presunción de agravamiento del cuadro, se realizan con mayor frecuencia (10).

En el caso de la hipertensión arterial crónica, los valores de TA determinan la gravedad del trastorno. Se considera hipertensión arterial crónica severa en el embarazo a aquella cuyos valores igualan o superan 160/110. En el caso de la preeclampsia, existen otros signos cuya aparición indica gravedad:

- Proteinuria de 3 gramos o más en 24 horas (2+ ó 3+ al examen cualitativo) (1)
En otros países 5 g o 3+ al examen cualitativo (2,10,20). Es importante establecer que la proteinuria apareció por primera vez en el embarazo y desapareció dentro de las 12 semanas posparto para realizar el diagnóstico diferencial con una nefropatía crónica.
- Aumento de la creatinina sérica a valores mayores de 1,2 mg/dL
- Recuento de plaquetas menor de 100.000/mm³ y/o evidencia de anemia hemolítica (2, 10) microangiopática con LDH aumentada.
- Enzimas hepáticas aumentadas (10, 20).
- Cefalea persistente u otras perturbaciones neurológicas y visuales (1, 2, 10)
- Dolor epigástrico persistente. (1,2,10)
- Oliguria (diuresis menor de 500ml en 24 horas) (1, 2, 10)

- Edema pulmonar, cianosis (2, 10)
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (1, 2, 10)
- Convulsiones (Eclampsia)

El diagnóstico de una preeclampsia sobreimpuesta se realiza sobre la base de los siguientes indicadores:

- Proteinuria de reciente aparición en pacientes hipertensas sin proteinuria al inicio de la gestación (1, 6, 10)
- Aumento brusco de la proteinuria en pacientes hipertensas con proteinuria al inicio de la gestación (2, 6, 10)
- Aumento brusco de la TA en pacientes hipertensas controladas (1, 2, 10)
- Aumento de la TGO Y TGP (1, 2, 6, 10)
- Trombocitopenia menor de 100.000/mm³ (1)
- Síndrome HELLP (2, 10)

En ausencia de enfermedad renal preexistente, la aparición de proteinuria es el mejor indicador de preeclampsia sobreimpuesta (19).

Para la evaluación de la salud fetal, se aconseja realizar una primera ecografía entre las 25 y 28 semanas en todas las pacientes con riesgo aumentado de presentar una preeclampsia (2). El estudio ecográfico seriado permite valorar la curva de crecimiento fetal y la cantidad de líquido amniótico (1,8) La presencia de una restricción de crecimiento intrauterino es un signo de mal pronóstico, que empeora si se agrega oligoamnios (1).

En aquellas con diagnóstico confirmado, un cardiotocograma sin stress, un perfil biofísico son pruebas beneficiosas (3, 8) que se aconseja realizar semanalmente (2) a partir de las 28 a 32 semanas (8). Con diagnóstico presuntivo de oligohidramnios (índice de líquido amniótico menor de 5 cm.) o restricción del crecimiento fetal (peso estimado menor del percentil10), se aconseja realizar estas pruebas dos veces por semana y terminar el embarazo en presencia de signos de compromiso fetal. (29, 30). Sin embargo, en una revisión reciente (121) los autores consideran que no está demostrada su utilidad en el seguimiento de estos fetos.

Como parte de la evaluación del riesgo se sugiere la realización de una prueba de flujometría Doppler de las arterias uterinas entre las 20 y 22 semanas (6). Tanto el doppler pulsado como el color de las arterias uterinas pueden mostrar un aumento de la resistencia vascular placentaria que resulta de una invasión trofoblástica anormal. También puede observarse una onda pulsátil anormal en estos vasos. Una paciente con

un Doppler anormal en arterias uterinas a las 20-24 semanas tiene una probabilidad de un 20% de desarrollar una preeclampsia (6).

El estudio Doppler de arteria umbilical en estos embarazos ha disminuido la incidencia de sufrimiento fetal intraparto, así como las cifras de cesárea de urgencia y las de recién nacidos internados en unidades de cuidados intensivos (3, 121, 122). La presencia de flujo reverso o ausencia de flujo de fin de diástole en arteria umbilical son signos de mal pronóstico fetal.

2.5-Tratamiento

La terminación del embarazo es el único tratamiento curativo de la hipertensión gestacional y la preeclampsia (2, 8, 10, 19, 20, 123, 124, 125). Sin embargo cabe señalar que en Perinatología toda intervención médica debe tener como objetivo la reducción de la mortalidad y morbilidad tanto materna como perinatal. El manejo obstétrico descansa sobre el balance entre la salud fetal y la materna; por lo tanto debe tenerse en cuenta que una terapia apropiada para la madre, no es necesariamente la ideal para el feto o neonato (1).

El manejo subsiguiente al diagnóstico de una preeclampsia se basará en la evaluación de la salud materna y fetal. Decisiones como iniciar un tratamiento farmacológico, seguir una conducta expectante, o terminar un embarazo dependerán de la evolución clínica de la enfermedad, de la edad gestacional y del estado materno-fetal. Independientemente de la estrategia elegida la meta será la seguridad de la madre y en segunda instancia el

nacimiento de un niño vivo que no requiera cuidado neonatal intensivo y/ o prolongado (19). El objetivo final es prolongar la gestación lo suficiente como para alcanzar la madurez fetal sin que peligre la vida materna, fetal o neonatal (1).

Todas las drogas atraviesan la placenta, por lo tanto, ningún tratamiento farmacológico es inocuo para el feto (3, 6, 10, 19). Esto ha dado lugar a que se intentaran distintas medidas no farmacológicas para la prevención o el tratamiento de la hipertensión en el embarazo. En los últimos años se ha revisado la evidencia disponible acerca del impacto que han tenido estas intervenciones sobre la incidencia y pronóstico de esta patología.

No hay evidencia suficiente hasta la fecha que sugiera que el reposo en cama mejora el resultado del embarazo. Una revisión sistemática realizada sobre seis ensayos clínicos con un total de 607 pacientes no mostró diferencias significativas entre el reposo domiciliario y la internación (4). Estos datos fueron confirmados por otra más reciente, que analizó 4 ensayos clínicos aleatorizados sobre un total de 449 pacientes, y mostró solamente una reducción del riesgo de hipertensión severa en pacientes hospitalizadas respecto de aquellas que continuaron con su vida habitual. En los estudios no se tomó en cuenta la relación costo-beneficio, considerando que esta intervención implica la interrupción de la vida normal de las pacientes y ciertos efectos colaterales, como el aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar (126).

No se recomienda la reducción de peso durante el embarazo, aún en mujeres obesas. Aunque la obesidad es un factor de riesgo para preeclampsia, no hay evidencia

que demuestre que limitando la ganancia de peso disminuya la incidencia de esta patología (127) Tampoco se aconseja la restricción de sodio, ya que no se ha demostrado que tenga efecto alguno sobre la prevención de la preeclampsia o sus complicaciones (128); se recomienda que la dieta sea normo sódica y normo proteica (1).

El consumo de tabaco y alcohol está contraindicado en el embarazo. El consumo excesivo de alcohol empeora la hipertensión y el tabaco se asocia a un RR mayor de desprendimiento de placenta normo inserta y de restricción del crecimiento fetal (123).

La asociación entre la actividad física y la reducción del riesgo de hipertensión arterial ha sido bien documentada en no gestantes. No hay evidencia suficiente que demuestre este hecho en las embarazadas (129).

Se ha sugerido que la ingesta de ajo (*Allium sativum* L.) podría reducir la tensión arterial, disminuir la agregación plaquetaria y el stress oxidativo. Dichas propiedades han sido atribuidas a dos principios activos: la S-allyl-cisteína (allicina) (130,131) y la enzima allíinasa, una glicoproteína homodimérica piridoxal-5-fosfato dependiente (132).

Un ensayo clínico realizado en el año 2001 (133) comparó los efectos de la administración de 800 mg/día de extracto de ajo en tabletas (Garlet MR) con igual dosis de placebo en 100 pacientes primigestas que presentaban respuesta positiva en la prueba de la rodada. Los autores observaron una diferencia significativa en los valores de TA media pero no pudieron demostrar su efectividad como medida preventiva de la

preeclampsia. La revisión sistemática de Meher y Duley ⁽¹³⁴⁾ señala que no hay evidencias suficientes como para recomendar la ingesta de ajo en la prevención de dicha patología.

El papel del calcio en la prevención de la preeclampsia ha despertado considerable interés en las últimas décadas. Una revisión sistemática actualizada en el año 2006 ⁽¹³¹⁾ analizó los resultados obtenidos en 12 ensayos clínicos randomizados que comparaban la ingesta de 1 gramo diario de calcio versus placebo. Sobre un total de 14.946 pacientes se observó una reducción significativa del riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia. El efecto fue mayor en pacientes con alto riesgo y con baja ingesta de calcio. No ha demostrado tener efecto beneficioso sobre la población general, por lo que no se recomienda en la prevención primaria de la preeclampsia ^(2, 10).

El stress oxidativo también ha sido propuesto como un elemento clave en el desarrollo de la preeclampsia. Esto ha dado lugar a la hipótesis de que la suplementación de las embarazadas con antioxidantes podría contrarrestar el stress oxidativo y prevenir o retrasar la aparición de la preeclampsia. Una revisión sistemática ⁽¹³²⁾ que analizó siete ensayos clínicos controlados sobre un total de 6082 mujeres mostró que las tratadas con antioxidantes presentaban una reducción del 39% en el riesgo de desarrollar una preeclampsia comparadas con un grupo control, o tratado con placebo. No obstante, los autores consideran que la interpretación de los datos debe realizarse con precaución, ya que la mayor parte de ellos provienen de estudios no randomizados, de pobre calidad metodológica.

Un ensayo clínico randomizado multicéntrico ⁽¹³³⁾ realizado sobre 1877 nulíparas a las que se administraron 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E o placebo entre las 14 y las 22 semanas no mostró diferencias significativas en el riesgo de preeclampsia, mortalidad perinatal, morbilidad neonatal o de RN con peso por debajo del percentilo 10 para la edad gestacional.

Otro grupo de intervenciones médicas sometidas a revisión en los últimos años han sido los tratamientos farmacológicos destinados a la prevención de la preeclampsia.

En una revisión sistemática ⁽¹³⁴⁾ de 51 ensayos clínicos realizados sobre un total de 36.500 mujeres tratadas con antiagregantes plaquetarios -aspirina a bajas dosis, dipiridamol- señala una reducción del 19% en el riesgo de preeclampsia. No está claro aún cuál es la población que obtendría mayor beneficio, la oportunidad de inicio del tratamiento, ni la dosis adecuada ^(138, 139).

Algunos autores ⁽¹³⁹⁾ consideran que podrían beneficiarse aquellas pacientes con antecedentes de preeclampsia severa en embarazos anteriores, de muerte fetal intrauterina asociada a insuficiencia placentaria o restricción de crecimiento intrauterino vinculada a preeclampsia o sin causa aparente. Se agregarían a este grupo aquellas que tuvieran un Doppler de arterias uterinas anormal en el 2º trimestre ⁽¹³⁸⁾. Como sucede con el calcio, no se ha demostrado que tengan efecto beneficioso sobre la población general, por lo que no se recomiendan en la prevención primaria de la preeclampsia (2,

La administración de progesterona vía intramuscular no ha demostrado hasta hoy efectos significativos sobre la prevención de la hipertensión en el embarazo. La evidencia es insuficiente para recomendar su empleo (140).

Frente a la alternativa de iniciar un tratamiento con drogas antihipertensivas, el obstetra se plantea dos preguntas básicas. Primera, cuáles son los alcances del tratamiento y si sus pacientes (madre y feto) podrán beneficiarse con él. Segunda, cuáles son los riesgos potenciales del tratamiento y cómo puede minimizarlos. De las respuestas a estos interrogantes surge la relación costo-beneficio que el mismo implica para el bienestar del binomio madre-hijo, en base a la cual decidirá la oportunidad del tratamiento y el esquema terapéutico a emplear.

Como respuesta a la primera pregunta, el objetivo del tratamiento farmacológico de la hipertensión en el embarazo es proteger a la madre de las consecuencias de una crisis hipertensiva y permitir el crecimiento y maduración fetal (1, 2, 6, 8, 10, 139). La hipertensión arterial severa debe ser tratada, independientemente de cuál sea el trastorno subyacente (6): en la hipertensión crónica, para evitar una emergencia hipertensiva (1, 8,14) y en la gestacional y preeclampsia, para prevenir la eclampsia y las complicaciones severas de la preeclampsia (2, 8, 19, 125, 139).

Sibai (19) considera que la decisión de iniciar tratamiento farmacológico en una hipertensa crónica debe tomar en cuenta además de la severidad de la hipertensión, el riesgo potencial de daño orgánico y la existencia de enfermedad cardiovascular previa.

El rol de la medicación antihipertensiva en mujeres embarazadas con hipertensión leve (TA diastólica entre 90 y 109 mmHg.) es incierto. Revisiones sistemáticas recientes (4, 6, 141) encontraron que la medicación antihipertensiva redujo el riesgo de progresión a hipertensión severa, pero no redujo la incidencia de preeclampsia ni mejoró los resultados perinatales.

El tratamiento antihipertensivo en la hipertensión crónica leve y moderada beneficia a la madre. El impacto en los indicadores perinatales no está tan claro (4, 6, 141). Lo mismo sucede con el tratamiento farmacológico de la hipertensión gestacional leve o moderada, ya que la menor incidencia de dificultad respiratoria informada en algunos trabajos es atribuible a un sesgo de información y el aumento de la incidencia de RN de bajo peso para la edad gestacional no es estadísticamente significativa (4).

Los ensayos clínicos realizados en los últimos 40 años no han logrado demostrar que el tratamiento de la hipertensión arterial leve haya disminuido la mortalidad fetal, la incidencia de preeclampsia sobreimpuesta, el número de nacimientos pretérmino, o la incidencia de abrupcio placentae (1, 19, 139, 141). No hay evidencia que demuestre que el tratamiento de la hipertensión crónica o gestacional prevenga la aparición de preeclampsia (6).

Se recomienda el tratamiento farmacológico, por lo tanto, en las pacientes que presenten hipertensión arterial severa con el objetivo de evitar las complicaciones de la urgencia hipertensiva. Este criterio se aplica tanto en las hipertensas crónicas como en las que cursan hipertensión gestacional o preeclampsia. El tratamiento beneficia fundamentalmente a la madre.

En respuesta a la segunda pregunta, es importante recordar que el embarazo es una condición que produce modificaciones en la fisiología de los distintos aparatos y sistemas, y que tanto la farmacocinética como la biodisponibilidad de las drogas puede modificarse. En el caso particular de las embarazadas hipertensas el descenso de la TA no corrige la reducción en la perfusión tisular, la disminución del volumen plasmático o las alteraciones en la función renal propias de la enfermedad. Un intento de tratar la preeclampsia por natriuresis o descenso exagerado de la TA podría exacerbar estos mecanismos y producir más daño que beneficio (20). Por otra parte, el metabolismo para la mayoría de las drogas está limitado a la función hepática, la cual puede estar alterada en la preeclampsia, mientras que la eliminación, que se realiza a través de la excreción renal se logrará en tanto la función renal sea adecuada (8, 142).

En cuanto al producto de la concepción, es importante señalar que la distribución de los medicamentos se realiza de acuerdo con diversos factores: difusibilidad, liposolubilidad, ligadura a proteínas, facilitación o no de su pasaje placentario. El feto los recibe de acuerdo con un gradiente de concentración. El tratamiento antihipertensivo debe enfocarse con precaución, porque todas las drogas llegan al feto a través de la placenta, y porque altas concentraciones de estas drogas pueden modificar la circulación fetal, en forma directa o indirecta a través de cambios en la hemodinamia útero-placentaria (143). De esta manera, la reducción del flujo útero-placentario que acompaña a la caída brusca de la TA puede alterar la salud fetal (6, 19, 20). Asimismo, las drogas antihipertensivas pueden afectar la función cardiovascular fetal (19, 143).

Por ello se recomienda tratar de lograr un descenso gradual de los valores de TA hasta llegar a una TA diastólica entre 90 y 105 mmHg (4, 10, 139, 144) para evitar la hipotensión brusca (2, 20).

La droga antihipertensiva ideal para la embarazada debiera presentar las siguientes características: fácil administración, rápido comienzo de acción, tiempo de acción prolongado, ausencia de efectos colaterales en la madre y el feto y conservación del flujo sanguíneo a través de la placenta. Sin embargo, esa droga aún elude a los investigadores (8, 142). No se ha probado hasta hoy que una droga sea superior a otra, por lo tanto se recomienda que cada profesional elija aquella con la que tenga mayor experiencia (1,4, 8, 139, 145, 146) teniendo siempre en cuenta lo que se conoce respecto de sus efectos adversos (145, 146).

Considerando la importancia que reviste este punto, tanto para esta investigación como para la práctica clínica, creo pertinente incluir en este apartado algunos comentarios acerca de las propiedades farmacológicas de los agentes antihipertensivos actualmente utilizados en las pacientes embarazadas hipertensas.

Agonistas de los receptores α 2 adrenérgicos

Alfa-metil dopa: Es la droga reconocida como primera elección para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo por la mayoría de las sociedades científicas (1, 142).

La interpretación generalmente aceptada es que la principal acción antihipertensiva de la alfa-metildopa se ejerce sobre el sistema nervioso central. La sustancia activa a nivel central es la alfa-metilnoradrenalina (142, 147), producto metabólico de la alfa-metildopa, que se metaboliza en las neuronas noradrenérgicas, se almacena en las vesículas sinápticas y se libera por estimulación nerviosa (147).

La alfa-metilnoradrenalina es un agonista de los receptores alfa 2, sugiriéndose que su efecto está mediado por estimulación de receptores alfa 2 centrales con una disminución del tono simpático eferente y la caída de la TA.

Aunque este es el principal mecanismo de acción de la droga, aún no puede establecerse si existen también mecanismos periféricos (147). La evidencia sugiere también que podría estar involucrada una vía serotoninérgica central (142).

Los efectos hemodinámicos de la alfa-metildopa consisten en significativas reducciones de la TA y de la resistencia periférica total, con mantenimiento del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal (8, 142, 147).

La absorción de la alfa-metildopa es incompleta y variable. La biodisponibilidad es sólo del 25% y muestra considerable variabilidad (142, 147). La metildopa se metaboliza tanto en intestino delgado como en hígado después de la administración oral, con alta eliminación en materia fecal. Una ingesta rica en proteínas puede reducir la biodisponibilidad (147).

La vida media de la droga en plasma es aproximadamente de 2 horas, y el pico se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración oral. La unión a proteínas es del 10-15%; sus metabolitos se unen aproximadamente en un 50-60% (142).

Después de la administración intravenosa, entre el 52 y el 82% de la dosis se excreta por orina en las primeras 36 horas. (142, 147). El cambio de la TA es máximo 4 a 8 horas después de una dosis oral y persiste hasta 24 horas (142, 147).

Los efectos colaterales de la alfa-metildopa son: Sedación (6,147), sequedad de boca (142), vértigo, signos extrapiramidales y pesadillas. Puede aparecer hipotensión ortostática, pero generalmente es menos severa que con otros antihipertensivos (147).

Puede producir un aumento de las transaminasas hasta en un 5% de las pacientes o aparición de ictericia (6, 142, 147). Hasta el 25% de los pacientes tratados con 1000 mg/día durante seis meses o más pueden presentar una prueba de Coombs positiva (6, 138,143), con menos del 5% de anemia hemolítica..Debe evitarse en pacientes con antecedentes de depresión, por aumentar el riesgo de depresión posparto (6, 142, 147).

También se describen como efectos adversos la aparición de fiebre severa, hética e hiperprolactinemia (147) y oliguria transitoria (142).

Se considera que la alfa-metildopa es una droga segura para la madre y el feto. Es la droga estandar con la que se comparan todos los antihipertensivos utilizados durante la gestación. La concentración libre de la droga en plasma de cordón umbilical y materno es similar en el momento del parto, indicando pasaje transplacentario. Estas concentraciones persisten por varios días después del nacimiento (142).

La metildopa se excreta en leche materna tanto en su forma libre como conjugada. Como la mayor parte de la droga es conjugada, no tiene efecto adverso sobre el neonato (6, 8, 142) y la evidencia muestra que la exposición intrauterina no afecta el desarrollo posterior de los niños (6, 142).

La dosis recomendada es 500 a 2000 mg/día (1, 8, 138, 143). Puede incrementarse hasta un máximo de 4 g/día (8, 142).

Clonidina: Pertenece al grupo de las imidazolinas. Es un agonista parcial de los receptores alfa adrenérgicos, más específico para los alfa 2 que para los alfa 1, con una relación de afinidad por estos sitios de 300:1.

La clonidina parece actuar por estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos en los centros vasomotores centrales, produciendo una reducción en el tono simpático, una caída en las TA sistólica y diastólica y reducción en la FC (142,147). Actúa también a nivel periférico, y esta acción podría ser responsable del incremento transitorio en la TA visto durante la administración IV rápida del mismo modo que contribuye al efecto antihipertensivo durante la administración crónica. A largo plazo, la resistencia periférica se reduce (142).

La inyección intravenosa aguda de clonidina produce una respuesta hemodinámica bifásica. La presión sistólica y diastólica aumentan transitoriamente y luego disminuyen (147). Si se administra por vía intravenosa lenta, su efecto aparece a los

10 minutos de la administración, pero una hipertensión transitoria puede preceder a la hipotensión si se administra muy rápido. El efecto sobre la TA alcanza un máximo a los 30-60 minutos de la administración y dura entre 3 a 7 horas (20, 142, 147).

La clonidina se absorbe en el tracto gastrointestinal después la administración oral, con una biodisponibilidad de al menos un 75% (142, 147). La concentración máxima en plasma se alcanza 90 minutos después de una dosis oral. Se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina en un 20-40% (142).

El 60% de la clonidina se excreta inalterada por orina (142, 147). El 40% restante sufre metabolización hepática, predominantemente por oxidación. La eliminación media de la clonidina es de 20-25 horas con función renal normal y de 40 horas en presencia de insuficiencia renal severa (142).

Los efectos secundarios más frecuentes de la clonidina son sequedad bucal y sedación (20, 142, 147). Ocasionalmente, impotencia e hipotensión ortostática (142, 147). El índice de filtración glomerular desciende en general, pero incluso sin alteraciones de la filtración la excreción de sodio está considerablemente disminuida (147).

Cuando se la utiliza como droga única su retiro repentino puede producir una crisis hipertensiva. Los pacientes con este síndrome suelen presentar inicialmente cefalea, ansiedad, taquicardia y sudoración. El cuadro comienza entre 8 y 12 horas después de la última dosis. El aumento de la TA suele ser mayor que el valor al principio del tratamiento y puede ser mortal (147).

Aunque la clonidina puede cruzar placenta no parece alcanzar concentraciones suficientes como para afectar al feto (8, 142).

Administrada por vía oral, la dosis recomendada es de 0,1-1 mg /día (8). Otros autores (142) sugieren emplear 0,1-0,3 mg /día en dos dosis con un máximo de 1,2 mg /día . En la urgencia hipertensiva pueden emplearse 0.1 mg. cada 20 minutos hasta alcanzar el valor de TA esperado (20).

Por vía intravenosa (IV), la dosis puede ser mayor: Se comienza con una dosis de ataque de 0,15 mg. La dosis de mantenimiento para 24 horas es de 0,75 mg en 500 cm³ de solución dextrosada al 5 % a 7 gotas o 21 microgotas / minuto (1).

Algunos autores (20) consideran que esta medicación es una excelente elección para pacientes en los que no se necesita un control rápido de la TA. Para otros (1) debe emplearse solamente cuando no haya otra disponible.

Bloqueadores de los receptores β adrenérgicos

Atenolol: Antagonista beta 1 selectivo con actividad nula como estabilizador de membrana y sin actividad agonista. Actúa disminuyendo el índice cardíaco (8, 142, 147, 148).

La absorción del atenolol luego de una dosis oral es incompleta pero consistente. La concentración máxima en plasma se alcanza entre 2 y 4 horas de la dosis. Una dosis de 100 mg alcanza concentraciones máximas de 600 μ g /mL.

Más del 90 % de la droga absorbida alcanza la circulación sistémica sin modificaciones. La unión a proteínas es baja (3%) y no tiene un metabolismo hepático significativo (138). Su vida media es de 6-8 horas pero puede alcanzar 140 horas en una insuficiencia renal severa, ya que esta es su principal vía de excreción. (142).

El 90% de la droga se excreta sin alteraciones por orina. El remanente se metaboliza por hidroxilación de su cadena lateral o por conjugación con ácido glucurónico y se excreta por bilis. El metabolito hidroxilado tiene baja actividad beta bloqueante (142).

El atenolol atraviesa la barrera placentaria y existe evidencia de que si se lo administra en el segundo trimestre produce restricción del crecimiento intrauterino debido a la inhibición de la secreción de hormona lactógeno placentaria (1,8, 142). En estudios realizados con flujometría Doppler, se observa que la droga es capaz de modificar la hemodinamia del feto y alterar su vitalidad (8).

El atenolol se acumula en la leche materna alcanzando una concentración tres veces mayor que en sangre. No se han reportado efectos adversos asociados a la lactancia materna en pacientes que reciben atenolol (142).

Labetalol: Antagonista competitivo por los receptores beta 1 y 2, con actividad intrínseca en los beta 2 (1, 147). La relación de bloqueo alfa /beta es 1:7. Sumada a esta acción, labetalol compite con los receptores post sinápticos alfa. Reduce la resistencia periférica por bloqueo alfa en los vasos y reduce la frecuencia cardíaca por bloqueo beta (142).

El labetalol se ha vuelto popular en el tratamiento de los estados hipertensivos del embarazo, tanto por vía IV como oral. Puede ser utilizado también en las crisis hipertensivas durante el embarazo particularmente cuando la preeclampsia severa y eclampsia se asocian con taquicardia ventricular por isquemia miocárdica con altos niveles de catecolaminas. (20, 142).

La administración en fase aguda de este agente reduce la TA disminuyendo el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la resistencia periférica sin cambios en los índices cardíacos en reposo (20, 142). La continuidad del tratamiento mantiene baja la TA con retorno del gasto cardíaco a valores normales. El labetalol no produce taquicardia y desciende la TA en forma progresiva y lenta (142).

Después de la administración IV de dosis entre 0,5 y 2 mg/ kg.peso, el labetalol produce un descenso inmediato de la TA, acompañado por un pequeño incremento o disminución de la FC. Produce una disminución significativa de la respuesta de la TA y FC al ejercicio y bloquea la respuesta cardíaca a la administración de adrenalina (142).

El labetalol se absorbe en forma rápida después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 20-60 minutos después de una dosis de 100 mg y 40-90 minutos de una dosis de 200 mg. El efecto comienza entre 2 y 5 minutos después de administrado por vía IV, alcanza su máximo a los 5 a 15 minutos y persiste por 2 a 4 horas (20).

La biodisponibilidad varía de un 11 a un 86% después de la administración de 100 mg y de un 19 a 49% después de una dosis de 200 mg. Tiene baja solubilidad en lípidos.

La mayor parte de la droga se metaboliza en el hígado transformando un glucurónido conjugado inactivo. La eliminación del labetalol se produce principalmente por biotransformación hepática en glucurónidos y menos del 55 se recupera sin cambios en la orina. Sus metabolitos se excretan por la orina entre un 55 y 60% y pequeñas cantidades en materia fecal (12-27%) (142,147).

El labetalol cruza la placenta pero la concentración que alcanza en plasma fetal es menor que la materna, debido a su escasa solubilidad en lípidos (20). Se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna, insuficiente para tener efecto en los lactantes (142).

Se describen como efectos colaterales de esta droga la aparición de temblores, cefalea y hepatotoxicidad (142, 148). Se han reportado hipoglucemia, bradicardia e hipotensión sucesivas a dosis únicas de labetalol en embarazos múltiples de pretérmino (4, 8,142).

El uso a largo plazo de labetalol se ha asociado con un aumento de la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino (138). Sin embargo, no se ha demostrado que produzca alteraciones del flujo sanguíneo en la unidad feto-útero-placentaria (8, 142), por lo que se considera una droga segura durante toda la gestación (6).

La dosis total recomendada de labetalol para administración vía oral es de 200 a 1200 mg /día en dos a cuatro dosis (1, 8,147). Algunos autores (142) proponen hasta un máximo de 2400 mg /día.

Para la administración intravenosa se proponen distintos esquemas. En todos ellos se comienza con un bolo lento de 20 mg. Luego de esta primera dosis, se pueden repetir dosis de 20 mg en bolo cada 10-15 minutos hasta alcanzar el valor de TA deseado, respetando una dosis total máxima de 300 mg. (1).

El protocolo del Clinical Research Efficiency Support Team (CREST) (140) recomienda una segunda dosis de 50 mg a los 20 minutos. Otro protocolo (2) sugiere que si el efecto inicial no es óptimo, se administren dos dosis adicionales, la primera de 40 mg a los 10 minutos y la segunda de 80 mg. luego de 10 minutos más . Como alternativa, se sugiere que el bolo inicial se continúe con una infusión continua a una dosis de 40 mg /hora (102), o bien de 1-2 mg /minuto con aumento progresivo hasta alcanzar la respuesta deseada (20, 142). De acuerdo con lo señalado en una revisión reciente (20), este esquema resulta particularmente efectivo.

Bloqueantes de los canales de calcio

Nifedipina: Es un antagonista del calcio que inhibe la entrada de sus iones a través de un canal lento en la membrana de las células miocárdicas y las fibras musculares lisas (1, 8, 142, 147).

En condiciones normales, el calcio intracelular es liberado por el retículo sarcoplásmico y esto, combinado con el influjo de calcio extracelular, resulta en la unión del calcio con la calmodulina. La nifedipina actúa como un dilatador arteriolar por inhibición de la entrada de calcio dentro de los canales. Tiene poco efecto sobre la actividad cardíaca, porque la despolarización del miocardio depende además de la entrada de sodio y porque la droga tiene escaso efecto sobre la recuperación del canal lento. No tiene efecto sobre la conducción atrioventricular ni sobre el nódulo sinusal. (142).

La nifedipina causa vasodilatación directa de las arteriolas, reduciendo la resistencia vascular periférica. A los 5-10 minutos de la administración de la droga se observa un descenso significativo de la TA con un efecto máximo a los 30-60 minutos y una duración de acción de 6 horas (20). Administrada por vía sublingual, aparece en plasma a los 10 minutos. En cápsulas se han observado dos patrones diferentes de absorción: uno, con concentración plasmática máxima a los 30-60 minutos y el otro entre 120 y 240 minutos. En tabletas, la concentración plasmática máxima se alcanza a los 120-240 minutos. Tiene un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, especialmente albúmina (142). Su vida media es de 4 horas (8).

La nifedipina no se absorbe por la mucosa bucal, pero es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal una vez que la cápsula se rompe y disuelve. La absorción de la nifedipina oral es mayor del 90% y su biodisponibilidad entre el 45 y el 70%.

Por oxidación hepática, la nifedipina se transforma en tres metabolitos inactivos que se excretan en orina (80%) y heces (20%). Este metabolismo involucra sistemas

enzimáticos como el del citocromo P450, pero la droga es sensible a la luz, y también puede ocurrir fotooxidación. La nifedipina se excreta también por leche materna (142).

Entre los efectos adversos de la nifedipina, el más importante es la hipotensión brusca, que se produce en especial después de la administración por vía sublingual y puede precipitar un cuadro de isquemia cerebral, renal o miocárdica que se han asociado con un pronóstico ominoso (20). La hipotensión brusca produce también una disminución del flujo sanguíneo en la unidad feto-útero-placentaria que puede desencadenar un sufrimiento fetal (8).

Otros efectos asociados al consumo de nifedipina son cefalea palpitaciones y exantema. Se ha utilizado también como inhibidor de la contractilidad uterina en pretérminos, en pacientes con hipertonía uterina inducida por prostaglandinas. (142)

El empleo de la nifedipina es discutido. Algunos autores (20) consideran que no debiera usarse para control de la TA en pacientes con crisis hipertensivas porque la magnitud de sus efectos no puede regularse con precisión; sin embargo, es el bloqueador cálcico de mayor uso en hipertensión y embarazo (142).

El CREST (144) y el National High Blood Pressure Education Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP) (2) aconsejan que la decisión de emplear esta droga sea tomada por un especialista con experiencia o un médico consultor, bajo control de la vitalidad fetal por cardiotocografía. El documento emitido por la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil de Argentina (1) sugiere el uso de preparados de liberación lenta.

La nifedipina se administra por vía oral y la dosis recomendada es de 10 a 40 mg/ día en una o dos dosis (1, 8). En situaciones de emergencia se puede llegar a una dosis máxima de 120 mg/día, administrando 10 a 20 mg cada 30 minutos (2, 138, 140).

Nicardipina: La nicardipina es un bloqueante cálcico cuya molécula se diferencia de la nifedipina en la adición de una amina terciaria en la cadena estérica lateral que se encuentra en posición 3 del anillo de hidropiridina y en el cambio del grupo nitro a la posición meta del anillo fenilo. Estas diferencias le otorgan una hidrosolubilidad cien veces mayor que la de la nifedipina y puede administrarse por vía IV (20).

La nicardipina inhibe el flujo de calcio a través de la membrana celular del músculo liso vascular y del estriado cardíaco sin cambiar las concentraciones séricas. Aunque compite con la unión del Ion calcio a calmodulina dentro de la célula, la dosis necesaria para lograr este efecto es mucho mayor que la requerida para inhibir el influjo de calcio (142).

Esta droga se absorbe rápida y casi completamente después de una dosis oral. La acción comienza a los 5-15 minutos de la administración con una duración de 4-6 horas.

La biodisponibilidad aumenta desde un 10-15% al 30-45% cuando la dosis oral se incrementa de 10 a 40 mg. Se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%. Siguiendo a la administración oral, aparecen concentraciones significativas en leche materna (142).

La nicardipina se metaboliza por completo antes de su excreción. Los metabolitos se excretan en la orina (59%) y heces (35%). Aparentemente no hay circulación enterohepática de la droga cuando se administra por vía parenteral.

Las tres vías metabólicas de la droga son: Oxidación, clivaje de la cadena lateral (N-debenzilación) oxidación de la cadena lateral e hidrólisis (138). Parece que la nicardipina ofrece la ventaja de que actúa selectivamente en los vasos periféricos con un menor efecto inotrópico negativo, con menor taquicardia refleja y menores efectos colaterales (20, 142).

La dosis oral recomendada es de 20 mg tres veces al día. La dosis IV inicial sugerida es de 2-6 mg /hora (138), puede incrementarse en 2,5 mg /hora cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg /hora (20).

Vasodilatadores de acción directa

Hidralazina: Fue el primer vasodilatador periférico de acción prolongada que se utilizó por vía oral para el tratamiento de la HTA crónica. Actúa en forma directa sobre el músculo liso arterial produciendo vasodilatación y una reducción en la resistencia vascular periférica (138, 143). Interfiere con el movimiento del Ca que es responsable de la actividad contráctil del músculo liso vascular por alteración del metabolismo del Ca intracelular (1, 8, 138). Aumenta la actividad de la renina en el plasma, presumiblemente como resultado de la mayor secreción de renina por las

células yuxtaglomerulares en respuesta a la descarga simpática refleja (8, 143). Aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco (147).

La hidralazina se absorbe en forma rápida y casi totalmente en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y tiene un primer paso hepático por N-acetilación. La biodisponibilidad en acetiladores rápidos es del 16% y en acetiladores lentos del 30-35%. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan a los 30-120 minutos post-ingesta y se correlacionan con el máximo efecto antihipertensivo. La duración del efecto es de 6-8 horas (142,147) y puede detectarse en pequeñas cantidades aún a las 24 horas de la administración oral.

Después de la administración IV, el efecto comienza en 5-20 minutos (142,147) y dura entre 2 y 6 horas. Cuando se administra por vía IM, el efecto antihipertensivo comienza entre 10 y 30 minutos, alcanza un máximo entre 10 y 90 minutos y dura por 2-6 horas. Se distribuye rápidamente por todo el cuerpo encontrándose por más de 5 días (142).

Aunque la vida media de la droga en la circulación es de aproximadamente 3 horas, la duración media de su efecto sobre la TA es de 100 horas. Este efecto tan prolongado podría explicarse por la unión de la hidralazina a la pared muscular de las arterias (20).

La hidralazina es metabolizada en el hígado por dos vías principales: N-acetilación e hidroxilación y más del 80% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos. Otra importante vía metabólica es la formación de hidrazonas (142).

Cruza la placenta y alcanza concentraciones en sangre de cordón similares

a las maternas. Se excreta en leche materna a una concentración de 0,17 mg /L (142,147).

Los efectos adversos más comunes a esta sustancia son: hipotensión, cefalea, taquicardia, palpitaciones, temblores, náuseas, mareos, vómitos (142, 147). Con menor frecuencia se observa congestión nasal, exantema, lagrimeo, parestesias (147), ansiedad, dolor epigástrico y reducción de la perfusión placentaria (142). La presencia de fiebre, urticaria, erupción cutánea, polineuritis, hemorragia gastrointestinal, anemia y pancitopenia son raras, pero exigen la suspensión del tratamiento (147).

Se ha observado sufrimiento fetal agudo y restricción del crecimiento intrauterino con la infusión intravenosa de hidralazina (147).

Este agente no debiera administrarse a pacientes con TC y debe tenerse precaución con aquellos que reciban beta bloqueantes o antagonistas del Ca. (142). El bloqueo beta limita la respuesta cardiovascular refleja a la hidralazina (147).

Provoca retención de Na y líquidos que anula su acción a largo plazo (8,147). Se han reportado síndromes simil-lupus (6, 147).

La dosis recomendada por vía oral es de 25-50 mg dos veces por día (142). Por vía IV puede administrarse en bolos de 5 mg cada 20 minutos hasta lograr el efecto deseado, continuando con dosis de mantenimiento cada 6 horas (8). Otro protocolo (144) sugiere comenzar con 10 mg, repitiendo 5 mg a los 20 minutos y si no se logra el efecto deseado, intentar infusión con 2mg/hora, incrementando la dosis a razón de 0,5 mg /hora hasta un máximo de 20 mg.

Debido su efecto prolongado e impredecible y a la imposibilidad de regularlo, algunos autores (20) consideran que la hidralazina debiera evitarse en el tratamiento de las crisis hipertensivas.

Antagonistas de los receptores de serotonina

Ketanserina: La ketanserina es un antagonista competitivo de los receptores de serotonina S₂ (8). Actúa también como antagonista sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos y H-1 histaminérgicos. Tiene también efecto bloqueante débil de la dopamina (142).

Los principales efectos de la droga son: inhibición selectiva de la vasoconstricción inducida por serotonina e inhibición de la amplificación inducida por serotonina del efecto vasoconstrictor producido por otros agentes; inhibición selectiva de la agregación plaquetaria inducida por serotonina y de la amplificación de la acción de otros agentes y a dosis mayores, bloqueo adrenérgico alfa-1(142).

Después de la administración oral, se absorbe casi completamente y alcanza niveles plasmáticos máximos a las 0,5-2 horas. Tiene un importante primer paso hepático y su biodisponibilidad es de alrededor del 50%. La droga se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 95%.

Se metaboliza casi completamente y se elimina por orina en menos de un 2%. Solamente el 0,2% de la dosis se excreta por materia fecal.

vía metabólica más importante es la reducción del grupo cetona que lleva a la conversión en ketanserinol, el cual se elimina por orina. La ketanserina se metaboliza en el hígado por tres vías: reducción a ketanserinol y 6-hidroxiketanserinol, dealquilación e hidroxilación aromática. El principal metabolito, ketanserinol, es biológicamente inactivo (142).

Hay pocos estudios acerca del uso de la ketanserina en pacientes grávidas (149) . No hay datos suficientes acerca de la excreción de la droga por leche materna, aunque en perros los niveles duplican la concentración plasmática; tampoco hay información disponible acerca del pasaje transplacentario de la droga (142). Por todo ello no se considera de primera elección en el tratamiento de la hipertensión en el embarazo.

La dosis sugerida por vía oral es de 40-120 mg/ día (8).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ Inhibidores de la angiotensina II:

Hemos dedicado un comentario especial a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina- *captopril, enalapril, ramipril*- y a los inhibidores de la angiotensina II- *losartan, telmisartan*- porque están contraindicados en las pacientes embarazadas (2, 6, 19, 139, 142). Estas drogas sean asociado a restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, malformaciones congénitas, hipoplasia pulmonar, insuficiencia renal y muerte neonatal (6, 19, 139).

Entre los fármacos que se emplean en las complicaciones de la hipertensión en el embarazo, consideramos importante hacer referencia al sulfato de magnesio, droga de elección para el tratamiento y la profilaxis de la eclampsia, ya que en la práctica se utiliza asociado con los agentes antihipertensivos.

Sulfato de Magnesio: Es el segundo catión más abundante en el organismo, con amplio efecto en el intercambio iónico a través de las membranas celulares.

El mecanismo de acción de esta droga no se conoce con exactitud. Se ha propuesto que tiene una acción inhibitoria en la placa neuromuscular (8, 142), así como un efecto vasodilatador que revierte el vasoespasmo y la isquemia cerebral que se producen en la eclampsia (150). También se ha descrito un efecto inhibitor directo sobre la descarga de la corteza cerebral (151).

El sulfato de magnesio atraviesa la placenta. Se ha encontrado una correlación significativa entre las concentraciones materna y fetal luego de la administración intravenosa de la droga. No se han encontrado diferencias significativas entre las concentraciones plasmáticas alcanzadas por vía intramuscular e intravenosa (152). No se han observado efectos adversos en el feto (8).

El principal inconveniente que presenta el uso del sulfato de magnesio es la necesidad de controlar cuidadosamente las concentraciones plasmáticas, ya que niveles que exceden los 12 mg/ dL se asocian con pérdida del reflejo patelar, exantema, visión doble, hipotonía muscular, náuseas y somnolencia. Niveles plasmáticos mayores de 18

mg/ dL se asocian con depresión respiratoria (8, 142). Otros efectos colaterales descritos son tetania, paro cardíaco y muerte materna por sobredosis (142, 147).

No obstante, las evidencias han demostrado que el sulfato de magnesio es el más eficaz y seguro de los anticonvulsivantes empleados en el tratamiento de la eclampsia (153). Un ensayo clínico aleatorizado reciente realizado sobre 10.141 pacientes en 33 países demostró, además, que el sulfato de magnesio supera al placebo en la prevención de convulsiones en las mujeres con preeclampsia (154).

Existen distintos esquemas para la administración del sulfato de magnesio. Uno de los recomendados es el régimen utilizado en el protocolo del Eclampsia Trial Collaborative Group (153):

Por vía intravenosa, se comienza con una dosis de ataque de 4 g, seguida por una infusión continua de 1g/hora por 24 horas.

Por vía intramuscular, se continúa la dosis de ataque intravenosa con una dosis de 5 g intramuscular en cada nalga cada 4 horas por 24 horas.

Independientemente del esquema utilizado, se controla que la frecuencia respiratoria sea mayor de 16 por minuto, la diuresis sea mayor de 25 ml/ hora y el reflejo patelar se encuentre presente.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son capaces de producir resultados adversos por sí mismos. Es importante que el tratamiento farmacológico no sume factores de riesgo a los ya existentes. Aplicar el esquema terapéutico adecuado en el momento oportuno no resulta ser una decisión sencilla.

Uno de los puntos de controversia es el valor de la TA a partir del cual se debe comenzar el tratamiento. La Dirección Nacional de Salud Materno Infantil ⁽¹⁾, en coincidencia con el ACOG ⁽¹⁰⁾ y otros autores ⁽⁸⁾ recomiendan iniciarlo ante cifras de TA mayores de 160/110, con el objeto de disminuir las complicaciones maternas, como la hemorragia intracerebral, la encefalopatía y la insuficiencia cardiaca congestiva y coinciden con otros autores ^(7, 19, 139) en considerar como respuesta adecuada al tratamiento la disminución de 30 mmHg en la TA sistólica y de 20 mmHg en la diastólica.

El NHBPEP ⁽²⁾ recomienda iniciar terapia antihipertensiva cuando la TA diastólica es igual o mayor a 105 mmHg. y la sistólica es mayor o igual a 160 mmHg. En adolescentes, aconsejan comenzar tratamiento antihipertensivo si la TA diastólica es igual o mayor de 100 mmHg. o si la TA diastólica basal es mayor de 75 mmHg..

El CREST ⁽¹⁴⁴⁾ aconseja comenzar terapia antihipertensiva cuando la TA sistólica es mayor o igual a 170 mmHg., la diastólica mayor o igual a 110 mmHg. o la media mayor o igual a 125 mmHg. , criterio con el que coinciden también otros autores ⁽¹⁵⁵⁾.

La sociedad alemana de hipertensión ⁽⁹⁾ recomienda iniciar tratamiento cuando la TA supera 160/100. No obstante, autores de ese origen ⁽¹⁵⁶⁾ plantean que si la paciente se encuentra asintomática, puede mantenerse internada bajo control sin medicación hasta que la TA supere 170/110 . En coincidencia con este criterio, Varon y Marik ⁽²⁰⁾ sugieren reservar la terapia antihipertensiva para pacientes con TA sistólica persistente en valores mayores de 180 mmHg. o TA diastólica mayor de 110 mmHg .

La Sociedad Canadiense de Hipertensión Arterial ⁽¹²⁵⁾ recomienda el inicio inmediato del tratamiento farmacológico en pacientes con TA mayor de 169/109 mmHg. y signos de órgano blanco. En pacientes asintomáticas, recomienda esperar 2 horas e iniciarlo si los valores se mantienen. Después de 24-48 horas de observación, recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con TA mayor de 139/89 mmHg. con hipertensión gestacional o con hipertensión preexistente. Recomienda también comenzar tratamiento en pacientes con hipertensión gestacional sintomáticas, en preeclámpticas, en preeclampsia sobreimpuesta y en hipertensión preexistente con daño orgánico cuando presenten dichos valores

En el presente trabajo utilizamos como criterio para comenzar tratamiento farmacológico la presencia de valores de TA iguales o mayores de 160/110.

Otro punto de controversia es hasta qué valores descender la TA una vez iniciado el tratamiento sin perjudicar el flujo sanguíneo en la unidad feto-útero-placentaria.

Existe consenso en que el descenso de la TA debe ser gradual; sin embargo, mientras en Argentina la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil ⁽¹⁾ considera que la TA diastólica no debe ser menor de 80 mmHg, el ACOG ⁽¹⁰⁾ y otros autores ^(6,10,20) recomiendan no descenderla a valores menores de 90 mmHg., manteniendo la TA media en 100-125 mmHg.

La interrupción del embarazo es otra decisión controversial. La indicación es clara cuando hay una eclampsia inminente, disfunción multiorgánica, sufrimiento fetal o embarazo mayor de 34 semanas. A menor edad gestacional, sin embargo, la prolongación de la gestación puede estar indicada con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad neonatal (19). Las condiciones maternas frente a las cuales se recomienda la terminación del embarazo son (1, 2, 10):

- Eclampsia
- Plaquetas menores de 100.000/mm³
- Transaminasas en valores mayores del doble del límite superior normal con epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho
- Edema agudo de pulmón
- Aumento de la creatinina sérica en más de 1 mg/dl sobre los niveles basales.
- Deterioro de la función renal
- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
- Cefalea severa persistente o disturbios visuales

Las condiciones fetales que determinan la interrupción de la gestación son (1, 2, 10):

- Registro de frecuencia cardíaca con desaceleraciones variables graves o tardías repetidas
- Índice de LA menor de 2 cm.
- RCIU severa con estimación ecográfica de peso fetal por debajo del percentil 5.
- Flujo invertido en la arteria umbilical

En relación con la vía del parto, No hay ningún ensayo clínico aleatorizado que compare métodos óptimos de parto en mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia. Se prefiere la vía vaginal siempre que las condiciones clínicas y obstétricas de la paciente lo permitan (2, 8, 19). La decisión de realizar una operación cesárea se basa en la edad gestacional, la salud fetal, las condiciones cervicales y la presencia de trabajo de parto (1).

La analgesia peridural es el método preferido para el alivio del dolor en las mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia. La anestesia regional (peridural, espinal o combinadas) son consideradas el método de elección para la cesárea (2, 19).

Estos métodos están contraindicados en presencia de coagulopatía o trombocitopenia (1, 19).

2.6-Hipertensión y embarazo en la República Argentina

En septiembre del año 2000, Argentina se comprometió ante las Naciones Unidas junto con 188 países a cumplir los “Objetivos de Desarrollo del Milenio” que dan prioridad al descenso de la mortalidad materno infantil. Con miras a la evaluación de dichos objetivos, que se realizará en el año 2015, el Plan Federal de Salud (2004-2007) ha establecido metas específicas; entre ellas lograr el descenso de la mortalidad materna en un 20% para el año 2007.

Dentro de este marco, los trastornos hipertensivos ocupan un lugar de preferencia, ya que constituyen la segunda causa de mortalidad materna en nuestro país. Según estadísticas del año 2002, correspondieron a esta patología el 17% de las muertes ocurridas por causas asociadas a la gestación. (157)

Como hemos señalado anteriormente, la incidencia de la hipertensión en el embarazo varía en distintas poblaciones. En el año 2005, el 8% de las embarazadas asistidas en la institución donde se desarrolló este trabajo presentaron hipertensión arterial durante la gestación (158, 159, 160).

En la República Argentina, el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo ha presentado mayores inconvenientes que en otros países. La falta de disponibilidad de agentes antihipertensivos en el mercado limitó la posibilidad de repetir experiencias realizadas en otros medios y de desarrollar la propia.

La investigación clínica no avanzó más allá de trabajos aislados con drogas en fase experimental (149).

Como consecuencia, durante las últimas tres décadas, las drogas de uso corriente han sido la alfa-metildopa como primera elección en la hipertensión gestacional y el atenolol en pacientes con hipertensión preexistente, mientras que para el tratamiento de la urgencia y emergencia hipertensiva las únicas drogas disponibles han sido la clonidina por vía parenteral y la nifedipina por vía oral.

La introducción del labetalol en el año 2004 trajo una nueva alternativa terapéutica. En concordancia con otros consensos, la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil (1) recomendó el uso de esta droga como primera elección en el tratamiento de la emergencia hipertensiva en el embarazo. Sin embargo, el labetalol no se encuentra disponible en todos los centros asistenciales del país. Por otra parte, la mayoría de los obstetras continúan empleando clonidina o nifedipina en la urgencia, basando su elección en su mayor experiencia con estas drogas.

El advenimiento de la Medicina basada en Evidencias como nuevo paradigma de la práctica médica llevó a la revisión de numerosas intervenciones que habían sido legitimadas exclusivamente por la experiencia o por investigaciones cuya validez metodológica era cuestionable. Como consecuencia de este proceso, algunas prácticas cayeron en desuso -la episiotomía de rutina, por ejemplo- y otras se establecieron definitivamente - el uso del sulfato de magnesio como droga de elección en la profilaxis y tratamiento de la eclampsia, por ejemplo-.

La recomendación de la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil no se sustenta en evidencia que demuestre alguna ventaja significativa en el uso del labetalol respecto de la clonidina. Si bien es cierto que esta droga no se encuentra dentro de las recomendadas en otros países (2, 9, 10, 125), se la menciona en algunas revisiones recientes (161, 162).

Por otra parte, la bibliografía cita solamente un estudio clínico comparativo entre labetalol y clonidina, que por sus características metodológicas no aporta elementos que permitan decidir entre uno u otro agente (163).

Frente a esta situación el médico obstetra se pregunta cuál de las dos drogas se asemejará más al agente antihipertensivo ideal, para decidir si está justificado modificar un esquema terapéutico que es, al menos, conocido. Ante la falta de evidencia, la experiencia sigue siendo el criterio que prima en la decisión.

2.7-Hipótesis y Objetivos

La presente tesis se propone evaluar el uso del labetalol como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial severa durante la gestación, basándose en evidencias que pudieran demostrar un efecto superior a la clonidina, tradicionalmente utilizada en estas pacientes.

La hipótesis de la presente investigación sería la de demostrar que el tratamiento con labetalol resultaría más eficaz que la clonidina presentando menos efectos adversos, en pacientes con hipertensión arterial severa durante la gestación.

Los objetivos primarios propuestos para dicho trabajo fueron:

- Comparar dos grupos de pacientes embarazadas que presentaran cuadro clínico compatible con situaciones de urgencia o emergencia hipertensiva, uno de ellos tratado con labetalol y el otro con clonidina
- Establecer cuál de los dos tratamientos alcanza el efecto antihipertensivo con mayor eficacia y menores efectos adversos para el binomio madre-hijo.

Teniendo en cuenta la finalidad del tratamiento antihipertensivo, los objetivos secundarios relativos a la evaluación de la eficacia de las drogas fueron:

- Determinar para cada droga el tiempo transcurrido desde su administración hasta el valor de TA esperado (reducción de la tensión arterial sistólica en 30 mmHg y de 20 mmHg en la diastólica) y comparar los resultados.
- Determinar para cada droga la capacidad de mantener estables los valores esperados de TA con la continuidad del tratamiento y comparar los resultados.

- Comparar la incidencia de terminación del embarazo por respuesta inadecuada al tratamiento
- Comparar la incidencia de nacimientos de pretérmino por respuesta inadecuada al tratamiento o complicaciones del cuadro clínico
- Comparar la incidencia de complicaciones del trastorno hipertensivo durante el tratamiento
- Comparar la incidencia de mortalidad materna
- Comparar la incidencia de mortalidad perinatal
- Comparar la incidencia de morbilidad perinatal

Los objetivos secundarios relativos a la evaluación de los potenciales efectos adversos de las drogas fueron:

- Comparar los valores mínimos de TA alcanzados durante el tratamiento
- Comparar la incidencia de alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) compatibles con hipoxia durante el tratamiento
- Comparar la incidencia de recién nacidos (RN) deprimidos

- Comparar la incidencia de hipoxia neonatal
- Comparar la incidencia de efectos colaterales de la droga sobre los Recién Nacidos
- Comparar la incidencia de efectos colaterales de la droga sobre la madre

3-MATERIALY MÉTODOS

3.1-Diseño

El diseño de investigación desarrollado en este trabajo fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, en el que comparé dos grupos de pacientes embarazadas con hipertensión arterial severa (urgencia o emergencia hipertensiva), uno de los cuales recibió tratamiento con labetalol vía intravenosa, y el otro con clonidina por la misma vía. Ambas drogas se mencionan dentro de las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo editadas por la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil en el año 2004 ⁽¹⁾.

3.2-Pacientes

El estudio fue realizado sobre una muestra de 30 pacientes seleccionadas de una población constituida por el conjunto de mujeres embarazadas que ingresaron para su atención en la Maternidad José Federico Moreno (Hospital Luis C. Lagomaggiore, ciudad de Mendoza) entre el 1/7/2004 y el 15/2/2006 presentando al examen tensión arterial mayor o igual a 160/110.

Los criterios de inclusión fueron: Embarazadas nulíparas o multíparas, con o sin hipertensión arterial preexistente, que presentaran al ingreso tensión arterial mayor o igual a 160/110.

Quedó previamente establecido que el registro de TA debía realizarse de acuerdo con la técnica y los instrumentos señalados en las normativas nacionales ⁽¹⁾. Quedó establecido, asimismo, que los valores de tensión arterial sistólica y diastólica corresponderían al primero y quinto ruido de Korotkoff, respectivamente.

Quedaron excluidas del estudio aquellas pacientes que al examen clínico general o evaluación por cardiólogo presentaran patologías que constituyeran una contraindicación formal para el uso de fármacos beta bloqueantes o antihipertensivos por efecto alfa central, a saber: Insuficiencia cardiaca CF III-IV, bloqueo AV completo congénito o adquirido, bloqueo AV 2º grado (Mobitz 2), bradicardia menor de 40 latidos/ min, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva y depresión endógena con o sin tratamiento farmacológico. También se excluyeron aquellos casos en los que no pudo completarse apropiadamente el consentimiento informado.

Las pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión, recibieron un formulario para su lectura y aprobación, que firmaron en presencia de un testigo antes de su ingreso al estudio.

Solicitamos al ingreso los siguientes estudios complementarios : Hematocrito, recuento plaquetario, dosaje de transaminasas glutámico oxalacética (GOT) y glutámico pirúvica (GPT), dosaje de láctico dehidrogenasa (LDH), fibrinogenemia, tiempo de protrombina, tiempo de protrombina kaolín (TTPK), uremia y proteinuria cualitativa.

Dichos exámenes se repitieron a las 12 horas del ingreso al estudio, para establecer diferencias con eventuales complicaciones del cuadro clínico instaladas a posteriori del inicio del tratamiento.

Una vez seleccionadas las pacientes por muestreo no probabilístico, verificamos los datos del control prenatal asentados en su historia clínica perinatal base, de acuerdo con el diseño del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP/ OMS) y llenamos el formulario complementario de la misma en el que se constatan las condiciones de la paciente al ingreso. Consideramos el llenado de esta documentación, junto con el consentimiento informado como requisito indispensable para la admisión al estudio.

3.3-Materiales

Las drogas empleadas en el estudio fueron: Clonidina (Clonidina Richmond) en ampollas de 0,15 mg. y Labetalol: (Biascor, Biol) en ampollas de 4 mL. (20 mg.)

Los instrumentos utilizados fueron: tensiómetro de mercurio y monitor electrónico (datascope MD) para el registro de la TA, bombas de infusión continua para la administración de las drogas, sondas vesicales tipo Foley con colector para control de diuresis, detectores de latidos cardíacos fetales por ultrasonido y cardiotocógrafo (Corionik) para registro de la FCF y actividad uterina e instrumental de laboratorio para los estudios complementarios solicitados a las madres y determinaciones de ph y gases en sangre de los RN.

3.4-Aleatorización

Con los antecedentes y examen clínico documentados, y una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, asignamos a las pacientes a un grupo de tratamiento con clonidina o con labetalol utilizando una tabla de números aleatorios con aleatorización cegada.

Dada la imposibilidad de preparar viales iguales que permitieran enmascarar las drogas, recurrimos como estrategia de enmascaramiento a la colaboración de personal capacitado, que, conociendo la secuencia de aleatorización, administró el tratamiento correspondiente. La secuencia de aleatorización fue desconocida tanto por los pacientes como por quienes llevamos a cabo la observación clínica.

3.5-Intervención

Las pacientes tratadas con clonidina recibieron la droga por vía intravenosa, comenzando con una dosis de ataque en bolo de 0,15 mg y continuando con una infusión continua a 0,03 mg/ hora -0,45 mg en 250 cm³ de solución dextrosada al 5% a 21 microgotas/ minuto-.

Las pacientes tratadas con labetalol recibieron la droga por vía intravenosa, comenzando con una dosis de ataque de 20 mg. en bolo lento, seguida de una segunda dosis de 20 mg. a los 10 minutos. Se continuó luego con una infusión continua de 20 mg/ hora-250 cm³ de solución dextrosada al 5% a 30 microgotas / minuto-.

Una vez administrada la dosis de ataque de las drogas, realizamos un registro seriado de los valores de tensión arterial a intervalos de 10 minutos hasta alcanzar los valores esperados -disminución de la TA sistólica en 30 mmHg y de la diastólica en 20 mmHg- y desde ese punto, cada media hora en las siguientes 12 horas. Para ello utilizamos un sistema de doble toma por dos instrumentos: tensiómetro de mercurio y monitor electrónico (datascope MD).

Durante las doce horas siguientes al inicio del tratamiento realizamos un monitoreo clínico de las frecuencias respiratoria y cardíaca, estado de conciencia, signos de foco neurológico, actividad uterina y presencia de sangrado genital. Controlamos la diuresis se realizó por medio de una sonda vesical permanente con colector. Registramos la FCF por auscultación intermitente con ultrasonido y cardiotocografía.

En los recién nacidos, un médico neonatólogo determinó el score de Apgar al minuto y cinco minutos posteriores al nacimiento, y realizó prueba de Astrup en sangre de cordón, continuando el seguimiento por monitoreo clínico hasta el alta.

3.6-Recolección de los datos

La recolección de los datos se realizó en un formulario de tratamiento y seguimiento diseñado ad hoc.-Documento I, apéndice-. Se llevó un libro de protocolos en el cual fueron asentados todos los procedimientos realizados y copia de los formularios de consentimiento utilizados en los casos en estudio. El almacenamiento de los datos se realizó en una tabla fuente a través del programa Microsoft Excel.

3.7-Puntos finales

Clasificamos los puntos finales del estudio en dos categorías: Los relacionados con la evaluación de la eficacia de las drogas y los vinculados a sus potenciales efectos adversos.

Puntos finales relativos a la eficacia de las drogas:

Primarios:

- Reducción de la tensión arterial sistólica en 30mm Hg y diastólica en 20 mm Hg
- Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el logro de los valores de tensión arterial sistólica y diastólica esperados
- Sostén del efecto antihipertensivo una vez alcanzados los valores de tensión arterial sistólica y diastólica esperados
- Incidencia de terminación del embarazo por respuesta inadecuada al tratamiento
- Incidencia de nacimientos pretérmino por respuesta inadecuada al tratamiento
- Mortalidad materna
- Mortalidad fetal

Secundarios

- Complicaciones del cuadro clínico materno durante el tratamiento
- Incidencia de desprendimiento de placenta normoinserta
- Incidencia de operación cesárea por respuesta inadecuada al tratamiento

Puntos finales relativos a la seguridad de las drogas

Primarios

- Hipotensión materna brusca
- Variación máxima de la tensión arterial durante el tratamiento
- Incidencia de variaciones patológicas de la frecuencia cardíaca fetal
- Depresión neonatal
- Incidencia de acidosis neonatal

Secundarios

- Efectos colaterales de la droga sobre la madre durante el tratamiento
- Efectos colaterales de la droga sobre los recién nacidos en las primeras 24 horas de vida

Consideramos como variable independiente la administración del tratamiento antihipertensivo correspondiente a cada paciente. Las variables dependientes estudiadas fueron:

- Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el valor esperado (Disminución de la tensión arterial en 30mmHg sistólica y 20 mmHg diastólica)
- Sostén del valor de la tensión arterial desde el valor esperado hasta transcurridas 12 horas del inicio del tratamiento
- Terminación del embarazo por respuesta inadecuada al tratamiento
- Nacimientos pretérmino por respuesta inadecuada al tratamiento
- Complicaciones del cuadro clínico maternas ocurridas durante el tratamiento
- Desprendimiento de placenta normoinserta
- Muertes maternas ocurridas durante el tratamiento
- Muertes fetales ocurridas durante el tratamiento
- Operación cesárea

- Presencia de variaciones patológicas de la frecuencia cardiaca fetal
- Score de Apgar al minuto y cinco minutos del nacimiento
- Valores de ph; PO₂; PCO₂; HCO₃; exceso de base en sangre de cordón de los RN
- Presencia de efectos colaterales atribuibles a las drogas en la madre
- Presencia de efectos colaterales atribuibles a las drogas en los recién nacidos

El análisis de los datos de base se realizó en un cuadro con las características de las pacientes en estudio.

Realizamos el análisis de los datos de seguimiento en forma semestral, evaluando el progreso del proyecto hasta la fecha. Mantuvimos el principio de intención de tratamiento, y aceptamos una pérdida no mayor del 10%.

Utilizamos la escala nominal para medir las variables cualitativas y la escala continua para las cuantitativas.

Para el análisis de las variables cualitativas, utilizamos la prueba exacta de Fisher y calculamos los riesgos relativos (RR).

En el caso de las variables cuantitativas, aplicamos la prueba de t, previa determinación de la normalidad de las distribuciones muestrales a través de la prueba de Kolmogorov y Smirnov. En los casos en que los desvíos estándar de las muestras fueron diferentes, utilizamos la prueba de t con corrección de Welch.

Los resultados del estudio se han expresado en el texto y se han acompañado de tablas y gráficos que se presentan en el apartado apéndice.

La estimación de prevalencia considerada para este trabajo es la aceptada por la O.M.S. (16) y que se corresponde con la hallada en la Maternidad José Federico Moreno para la hipertensión en el embarazo, que es del 8% del total de las gestaciones. (149,150)

Para la valoración del Riesgo Relativo se consideró un intervalo de confianza del 95% (error alfa 5%) y un error beta del 20%

De acuerdo con el cálculo realizado a través de los programas Epiinfo y Primer of Biostatistics, para los errores alfa y beta considerados, el tamaño muestral estimado fue de 25 pacientes.

La realización de este estudio contó con la autorización de los comités de Docencia e Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Luis Lagomaggiore. Cumplió, asimismo, con las disposiciones del ANMAT para la realización de investigación clínica fase IV.

Quedó establecido que se procedería a la discontinuación del estudio si en la evaluación realizada a mitad del mismo se constataba en alguno de los grupos una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad materna o perinatal, o una diferencia estadísticamente significativa en efectos colaterales que significaran daño permanente o muerte para la madre o el Recién Nacido.

4-RESULTADOS

4.1-Datos de base

La tabla I muestra las características principales de los grupos que participaron del estudio. Considerando los factores de riesgo para hipertensión arterial que podían actuar como variables confundentes, analizamos la edad, el número de embarazos, la edad de la gestación al ingresar al estudio y la presencia de situaciones clínicas asociadas a esta patología, no habiendo encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes estudiadas.

Es sabido que el antecedente de operación cesárea aumenta el riesgo para que se efectúen nuevas cesáreas en otros embarazos, independientemente del trastorno hipertensivo. Por lo tanto hemos considerado la cesárea previa como otra variable que podría introducir un sesgo. No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

En la tabla II, las pacientes fueron agrupadas de acuerdo con el tipo de trastorno hipertensivo que presentaban: hipertensión preexistente agravada después de las 20 semanas de gestación, hipertensión gestacional, preeclampsia (hipertensión con proteinuria mayor de 300 mg/ 24 horas) e hipertensión preexistente + preeclampsia sobreimpuesta (hipertensión preexistente agravada sumada a proteinuria mayor de 300 mg/ 24 horas diagnosticada después de las 20 semanas de gestación). No encontramos diferencias significativas en el número de pacientes que integraban los subgrupos. La presencia de proteinuria (10 pacientes en el grupo tratado con clonidina y 11 en el tratado con labetalol; $p = 1$) tampoco mostró una diferencia significativa entre los grupos.

La tabla III muestra los valores de TA sistólica y diastólica que presentaban las pacientes al ingreso. La media de la TA sistólica fue de 169 \pm 2.41 mmHg para el grupo tratado con clonidina y de 173 \pm 3.71 mmHg para el grupo tratado con labetalol ($p = 0.36$). La media de la TA diastólica fue de 115 \pm 2.15 mmHg para el grupo tratado con clonidina y de 113 \pm 2.11 mmHg para el grupo tratado con labetalol ($p = 0.67$). Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

En la tabla IV consignamos las drogas utilizadas por las pacientes que recibieron tratamiento previo al ingreso a este estudio. Señalamos aquí que están incluidas tanto las hipertensas crónicas tratadas durante la gestación como las gestacionales que recibieron tratamiento con anterioridad al episodio que motiva su ingreso al estudio. No se encontraron diferencias significativas en los esquemas de tratamiento previamente recibidos por ambos grupos de pacientes. Cabe señalar aquí que tres pacientes del grupo

tratado con clonidina y una del grupo tratado con labetalol recibieron sulfato de magnesio concomitantemente con el tratamiento antihipertensivo.

4.2-Eficacia de las drogas

El primer punto final que analizamos fue si las drogas cumplían con el objetivo de lograr un descenso de 30 mmHg en la TA sistólica y de 20 mmHg en la diastólica. En el gráfico I se observa que no hay diferencias significativas en la capacidad de alcanzar el efecto antihipertensivo esperado. El RR fue de 0.84 (CI 95% 0.67-1.06) (**p = 0.17**). Sin embargo, al considerar el segundo punto final del estudio, esto es, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el logro del valor esperado, el valor de la media para labetalol fue de 38.8+/-9.9 minutos, mientras que para clonidina fue de 223.4+/-70.1 minutos (**p = 0.02**).

El tercer punto a considerar fue la capacidad de la droga para mantener el efecto antihipertensivo una vez alcanzado el valor esperado. Para ello consignamos el tiempo durante el cual se mantuvo estable la TA, considerando como fracaso, o respuesta inadecuada al tratamiento el aumento en 30 mmHg de la tensión arterial sistólica y/ o de 20 mmHg en la diastólica. La media para labetalol fue de 681.1 +/-9.97 minutos mientras que para clonidina fue de 399.6+/- 78.5 minutos (**p = 0.004**) -Gráfico III-.

En cuanto a la terminación del embarazo observé que la incidencia de interrupción de la gestación por respuesta inadecuada al tratamiento fue mayor en el grupo tratado con

clonidina que en el grupo tratado con labetalol, resultando un RR = 3.81 (CI 95% 1.30-11.10) (**p = 0.008**) -Gráfico IV-.

La incidencia de nacimientos de pretérmino fue también mayor para el grupo tratado con clonidina, resultando la diferencia estadísticamente significativa, con un RR = 4.23 (CI 95% 1.16-15.3) (**p = 0.01**) -Gráfico V-.

No se produjeron muertes maternas ni fetales por respuesta inadecuada al tratamiento durante el presente estudio.

Los puntos finales secundarios analizados fueron la aparición de complicaciones por agravamiento del cuadro clínico materno -Tabla V- y de operación cesárea por respuesta inadecuada al tratamiento -Gráfico VI-.

Una paciente del grupo tratado con labetalol presentó una eclampsia (**p = 1**); dos pacientes, una en cada grupo, presentaron aumento de las enzimas hepáticas asociado con plaquetopenia y anemia hemolítica (Síndrome HELLP) (**p = 1**) y una en el grupo tratado con clonidina presentó una trombocitopenia (**p = 0.43**).

Se produjo un desprendimiento de placenta normoinserta en el grupo tratado con clonidina. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (**p = 0.43**).

La incidencia de operación cesárea no mostró diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, siendo el RR 1.82 (CI 95% 0.77-4.30) (**p = 0.26**).

4.3-Seguridad de las drogas

El primer punto final considerado en relación con la seguridad de las drogas fue la aparición de hipotensión brusca, considerándose como tal el descenso a valores menores de 120 mmHg en la tensión arterial sistólica y/ o de 80 mmHg en la diastólica en dos tomas separadas por no más de 20 minutos . No encontré diferencias significativas entre las dos drogas, siendo el RR de 0.75 (CI 95% 0.14-3.92) (**p = 1.00**) -Gráfico VII-.

El segundo punto final que consideramos fue la máxima diferencia registrada entre los valores de TA al ingreso y los alcanzados durante el tratamiento. Denominamos a esto variación máxima (Δ max). Para la tensión arterial sistólica, la Δ max. promedio con labetalol fue de 49.7 +/-4.2 mmHg, mientras que con clonidina fue de 43.0+/-5.1 mmHg.(**p = 0.35**). Para la tensión arterial diastólica, la variación promedio con labetalol fue de 41.8+/-3.0mm Hg., mientras que con clonidina fue de 37.8+/-2.7 mmHg. (**p=0.31**).-Gráfico VIII- .

El tercer punto final considerado en el trabajo fue la presencia de variaciones de la frecuencia cardíaca fetal atribuibles a efectos de las drogas. No observamos diferencias significativas en la FCF basal (**p = 0.09**), la variabilidad a largo plazo (**p = 0.73**) ni en la aparición de desaceleraciones tardías entre los dos grupos estudiados (**p = 0.43**) -Tabla VI-

Otros puntos finales considerados fueron la incidencia de RN deprimidos y acidosis neonatal. No observamos diferencias significativas en los puntajes de Apgar al primer minuto (**p = 0.52**) y a los 5 minutos (**p = 0.37**) de los neonatos cuyo nacimiento

se produjo durante el tratamiento. No registramos casos de RN deprimidos en ninguno de los dos grupos estudiados -Tabla VII-.

Las pruebas de Astrup realizadas en sangre de cordón no mostraron variaciones significativas del pH ($p = 0.44$), del exceso de base ($p = 0.53$), ni de las concentraciones sanguíneas de oxígeno ($p = 0.14$), dióxido de carbono ($p = 0.70$) o bicarbonato ($p = 0.72$) entre uno y otro grupo. -Tabla VII-.

Los puntos finales secundarios estudiados en relación con la seguridad de las drogas fueron los efectos colaterales atribuibles a las drogas en las madres y los recién nacidos. En las madres, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la diuresis horaria promedio, frecuencia cardíaca o frecuencia respiratoria entre ambos grupos. Tampoco constaté diferencias estadísticamente significativas en la aparición de cefalea, sedación, temblores o alteraciones de la función hepática entre los grupos estudiados. -Tabla VIII-.

En cuanto a los RN, se registró un caso de hipoglucemia en el grupo tratado con clonidina en las primeras 48 horas de vida. No se observaron otras complicaciones atribuibles al tratamiento antihipertensivo.

5-DISCUSIÓN

El único tratamiento capaz de curar la hipertensión gestacional y la preeclampsia es la terminación del embarazo (1, 2, 8, 10, 19, 20, 123, 124, 125). Sin embargo, aunque el control

adecuado de la hipertensión no detiene el progreso de la enfermedad, disminuye la incidencia de complicaciones.

El manejo de la hipertensión severa involucra medidas que permitan prolongar la gestación sin poner en riesgo la vida materna o el resultado perinatal (1,6). La toma oportuna y precisa de decisiones es crucial para el pronóstico tanto materno como fetal y neonatal; por ello, la elección de un agente antihipertensivo requiere una evaluación cuidadosa de la relación entre los beneficios y los riesgos potenciales de su empleo.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión en el embarazo persigue como objetivos la prevención de la encefalopatía materna, la descompresión del sistema nervioso central, y la estabilización de los valores de tensión arterial sin deterioro de la perfusión de los órganos vitales de la madre y del espacio intervilloso placentario, que permite mantener el aporte de oxígeno al feto (4, 6,10 ,19, 20, 125, 164,165). Una reducción rápida de la TA puede reducir el flujo sanguíneo cerebral a valores críticos y precipitar un accidente cerebrovascular o inducir síntomas y signos de baja perfusión cerebral (165). La caída de la TA media en un 40 % o más respecto de sus valores de base tiene un alto riesgo de producir complicaciones neurológicas tanto en la madre (166, 167) como en el producto de la concepción (4, 10, 125).

La respuesta inadecuada al tratamiento antihipertensivo es uno de los factores de riesgo materno que determinan la interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional, mientras que la alteración del crecimiento o la vitalidad son factores de riesgo fetal que deciden esa misma conducta. Cuando la respuesta inicial al tratamiento es adecuada y el embarazo no ha llegado al término, se plantea la posibilidad de

continuar la gestación con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad por prematuridad (4, 124). La revisión sistemática de Churchill y Duley (124) que analizó los resultados de dos estudios que compararon la conducta activa con un manejo expectante de estas pacientes (168, 169) demostró que en el grupo de manejo expectante la gestación se prolongaba un promedio de dos semanas (CI 95% 1.4-2.6). La mortalidad y morbilidad materna fueron similares para los dos grupos estudiados; el manejo agresivo resultó en menor número de RN pequeños para la edad gestacional, pero presentó una mayor incidencia de marcadores de morbilidad y mortalidad neonatal, como el síndrome de membrana hialina y la enterocolitis necrotizante.

Hasta aquí he señalado los efectos beneficiosos potenciales del tratamiento farmacológico: La disminución de la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal por complicaciones de la hipertensión severa y la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal por prematuridad.

En cuanto a los riesgos potenciales del mismo, he mencionado el efecto que podría producir una caída brusca de la TA sobre la perfusión tisular materna y la reserva de oxígeno fetal. A ello se suman los efectos adversos propios de cada droga, que afectan tanto al feto como a la madre, ya que todos los fármacos atraviesan la placenta (3, 6, 10, 19, 142).

Por lo tanto, el agente antihipertensivo ideal sería aquel que lograra una reducción gradual de la tensión arterial a valores que no significaran riesgo para la madre o el feto,

que los mantuviera estables el tiempo suficiente como para mejorar el pronóstico neonatal en los pretérminos y cuyo empleo no presentara efectos adversos a corto o largo plazo en las madres o los niños.

Duley y Henderson-Smart ⁽¹⁴⁵⁾ han señalado que ningún agente debiera introducirse en la práctica clínica sin una evaluación apropiada que demostrara claramente sus beneficios sobre los tradicionalmente utilizados. Este principio, que ha sido el punto de partida de la investigación clínica sobre drogas antihipertensivas en el embarazo, es también el fundamento de esta tesis.

Durante las últimas cuatro décadas, la hidralazina ha sido la droga de primera elección para el tratamiento de las embarazadas con hipertensión arterial severa en la mayoría de los países del mundo ^(2, 4, 9, 10, 19, 20, 125, 145, 146). Este hecho probablemente explica que los ensayos clínicos y las referencias al uso de clonidina en pacientes embarazadas sean escasos en la literatura mundial. Nuestro país, donde la falta de disponibilidad de este agente en el mercado mantuvo a la clonidina como el antihipertensivo de uso corriente para las embarazadas, constituye un caso excepcional.

Clásicamente se ha descrito que la inyección intravenosa aguda de clonidina produce una respuesta hemodinámica bifásica. La presión sistólica y diastólica aumentan transitoriamente y luego disminuyen ⁽¹⁴³⁾. Si se administra por vía intravenosa lenta, su efecto aparece a los 10 minutos de la administración, pero una hipertensión transitoria puede preceder a la hipotensión si se administra muy rápido. El efecto sobre

la TA alcanza un máximo a los 30-60 minutos de la administración y dura entre 3 a 7 horas (20, 142, 147).

Algunos trabajos publicados en las décadas del 70 y 80 (165, 170, 171, 172,173) han señalado a la clonidina como uno de los agentes más efectivos y con menores efectos adversos para determinados pacientes con crisis hipertensivas. En algunas revisiones más recientes (20, 162, 174) se la ha considerado como una excelente elección para pacientes que no requieran un control rápido de la TA.

En relación con la efectividad de la droga, un estudio realizado sobre 101 pacientes (170) que fueron tratadas con clonidina vía oral con una dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg y una dosis de mantenimiento de 0.05 a 1 mg por hora hasta una dosis máxima de 0.8 mg mostró una reducción de la TA en el 93% de los pacientes. La variación promedio de la TA fue de 56 mmHg para la TA sistólica y 25 mmHg para la diastólica y ocurrió en un tiempo promedio de 2.75 horas.

El estudio de Tulmala y col. (171) que evaluó 82 pacientes tratadas con clonidina en el último trimestre del embarazo, señaló que la droga fue efectiva, logró el descenso de la TA en todos los casos y fue bien tolerada. Cabe aclarar que de las 82 pacientes, solamente 19 presentaban hipertensión arterial severa y que no se realizó comparación con un grupo placebo o control.

Horvath y col. (172) compararon alfa-metildopa y clonidina oral en un ensayo clínico aleatorizado sobre 100 pacientes con hipertensión y embarazo y no registraron

diferencias en el efecto antihipertensivo. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (173) que comparó los efectos de la nifedipina oral con la clonidina administrada por esa misma vía en 51 pacientes, muestra que el descenso fue más gradual con clonidina que con nifedipina.

A diferencia de los trabajos anteriormente mencionados, elegimos un esquema terapéutico con clonidina vía intravenosa. Si bien es cierto que en nuestro país no hay preparados de clonidina para administración oral desde hace varios años-motivo por el cual la vía intravenosa es la que tradicionalmente se utiliza y la única en la que tienen experiencia las últimas generaciones de profesionales médicos- existen otras razones por las que se prefiere la vía parenteral para el tratamiento de la hipertensión severa en las pacientes embarazadas; la primera, porque la administración por vía parenteral puede realizarse sin inconvenientes aún en pacientes inconscientes - en el caso de una eclampsia, por ejemplo-. La segunda: porque es más fácil controlar la relación dosis-respuesta a fin de evitar una alteración en la perfusión tisular materna o feto-placentaria (2,10, 174).

Varon y Marik (20) han señalado que los pacientes con patologías que afectan la estructura vascular son más vulnerables a los cambios bruscos e incontrolables de la TA, por lo cual sugieren evitar el uso de agentes antihipertensivos como los bloqueadores cálcicos que se emplean vía oral o sublingual. Dado que tanto en la hipertensión arterial crónica como en la preeclampsia existen alteraciones estructurales de la pared vascular, consideramos que las embarazadas hipertensas se incluyen dentro de este grupo.

En el protocolo empleado en el estudio, administramos una dosis de ataque de 0.15 mg en bolo IV, seguido de una infusión continua a 0.038 mg/ hora durante 12 horas. La reducción de la TA a los valores esperados se produjo en el 85% de las pacientes en un tiempo promedio de 223.4 +/-70.1 minutos (3.8 horas). Observamos la respuesta hemodinámica bifásica señalada en la literatura (147) en el 15% de los casos. En cuanto a la persistencia de la TA en los valores esperados el tratamiento con clonidina los mantuvo estables en un promedio de 399.6+/- 78.5 minutos (6.6 horas),

Los hallazgos mencionados coinciden con lo descrito por Cohen y col. (170) así como por otros autores (20, 142, 147) en la administración oral.

En lo que respecta a los efectos adversos fetales y neonatales, se ha señalado que la clonidina no es deletérea sobre el crecimiento fetal, ni tiene impacto sobre la mortalidad o morbilidad neonatal (175). Tulmala y col. (171) registraron sobre 85 pacientes, una muerte fetal en una paciente con preeclampsia severa y una muerte neonatal por sepsis. Los trabajos del grupo de Horvath (172, 176) que compararon clonidina con alfa metildopa, ambas por vía oral registraron una pérdida neonatal en cada uno de los grupos.

Boutroy y col. (177), estudiaron la transferencia transplacentaria de clonidina y concluyeron en que la droga atraviesa rápidamente la placenta y que la eliminación por los neonatos es lenta, pero la única anomalía observada fue un aumento de la TA en las primeras 24 horas, atribuible a un efecto rebote por el cese súbito de esta transferencia transplacentaria.

En el estudio de Horvath y col (172) la clonidina no produjo hipotensión ni hipertensión de rebote en los neonatos.

En nuestro trabajo no se produjeron muertes perinatales, no constatamos hipotensión ni hipertensión de rebote en los neonatos con ninguna de las drogas utilizadas y observamos, en cambio, un cuadro de hipoglucemia en uno de los RN del grupo tratado con clonidina.

Creemos que es importante señalar en este punto que nuestra investigación se ha llevado a cabo con una muestra de menor tamaño que la de los trabajos a los que hemos hecho referencia y por lo tanto los resultados no son comparables.

Consideramos que sería necesario aumentar el tamaño de la muestra para establecer si las diferencias existentes entre nuestros hallazgos y los de otros estudios de mayor envergadura son significativas.

Huisjes y col (178) realizaron el seguimiento a largo plazo de 22 niños que habían sido expuestos a clonidina en etapa prenatal y los compararon con un grupo control. No encontraron diferencias significativas en el perímetro cefálico, rendimiento escolar o examen neurológico, excepto un exceso de hiperactividad y trastornos del sueño. Se encontró una asociación dosis respuesta en estos fenómenos, semejante a la hallada en ratas. En nuestro estudio no hemos realizado seguimiento a largo plazo de los RN.

Los efectos adversos descritos sobre la madre son sedación, hipotensión ortostática, sequedad de boca e hipertensión de rebote por discontinuidad de la droga (20,138,143). Cohen y col. (170) encontraron sedación leve (20-37% de los pacientes estudiados),

sequedad de boca (15-31%), temblores (5-13%) e hipotensión severa (1%).Tulmala y col. (171) señalaron a la sedación y la sequedad de boca como principales efectos colaterales, resaltando el hecho de que fueron bien tolerados.

En nuestro estudio el principal defecto adverso observado fue la presencia de cefalea; en coincidencia con Horvath y col. (172, 175), no observamos sedación, sequedad de boca, temblores o hipotensión severa.

Se ha señalado que cuando se utiliza clonidina como droga única su retiro repentino puede producir una crisis hipertensiva. Los pacientes con este síndrome suelen presentar inicialmente cefalea, ansiedad, taquicardia y sudoración. El cuadro comienza entre 8 y 12 horas después de la última dosis. El aumento de la TA suele ser mayor que el valor al principio del tratamiento y puede ser mortal (147). No encontré este efecto en las pacientes del presente estudio, en coincidencia con otros trabajos de investigación que hemos citado (170, 171, 172,176).

Aunque la hidralazina fue empleada por largo tiempo como droga de primera elección para las situaciones de urgencia y emergencia hipertensiva, sus efectos adversos encauzaron la investigación clínica hacia la búsqueda de otros agentes que logran igual eficacia con mayor seguridad (4, 179). El labetalol fue estudiado como una de esas alternativas terapéuticas.

Una revisión del año 1984 acerca de los bloqueantes alfa/ beta adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión (180) señaló que el labetalol administrado por vía

intravenosa en infusión o en bolos de pequeña dosis repetidos aseguraba un descenso gradual de la TA. Otra revisión de la década del 80 ⁽¹⁸¹⁾ señaló que el labetalol parecía ser tan efectivo y seguro como la hidralazina pero resaltaba la necesidad de estudiar sus efectos sobre el feto y neonato.

Cruickshank y col. ⁽¹⁸²⁾ estudiaron el impacto de la administración de labetalol a pacientes con hipertensión gestacional en un ensayo clínico aleatorizado droga versus placebo. El tratamiento con labetalol controló la TA en 45 de las 51 pacientes tratadas (88%) en las primeras 24 horas.

Mabie y col. ⁽¹⁸³⁾ compararon 2 grupos de pacientes tratadas al azar con hidralazina (n=40) o labetalol (n=20) IV. Observaron que la hidralazina producía un descenso mayor de la TA media, pero que el labetalol tenía un efecto más rápido.

Ashe y col. ⁽¹⁸⁴⁾ compararon labetalol IV con dihidralazina IV en un estudio randomizado sobre 20 pacientes primigrávidas con embarazos iguales o mayores de 32 semanas. Estos autores señalan que se observó una tendencia a un mejor control de la TA con hidralazina; sin embargo, el análisis estadístico presentado en el trabajo no muestra diferencias significativas entre las dos drogas.

Vigil-De Gracia y col. ⁽¹⁸⁵⁾ compararon labetalol con hidralazina en un ensayo clínico randomizado sobre 200 pacientes. No encontraron diferencias significativas en la eficacia de las drogas.

Un metanálisis (179) que evaluó 11 ensayos clínicos randomizados que comparaban hidralazina con otros agentes antihipertensivos entre los cuales se encontraba el labetalol, no encontró diferencias significativas en la eficacia de las drogas. El RR de persistencia de la hipertensión arterial con hidralazina fue de 0.29 (CI 95% 0.08-1.04) ($p=0.08$). El labetalol controló la TA en el 87% de las pacientes y no requirió prescribir otros antihipertensivos. Estos resultados coinciden con lo señalado en las revisiones sistemáticas realizadas por Duley y col. (145, 146, 187).

Se han publicado otros ensayos clínicos que comparan labetalol e hidralazina con resultados similares (188, 189, 190, 191, 192), pero han sido excluidos de algunos metanálisis (141,142) por razones metodológicas. El trabajo de Walker y col. (188) no presentó resultados clínicos; el de Garden y col. (189), no diferenció los resultados entre pacientes con hipertensión arterial anteparto y postparto; el de Cararach y col. (190) presentó un diseño de ensayo clínico controlado doble ciego pero no brindó datos suficientes acerca de la técnica de asignación de las pacientes y de enmascaramiento de los tratamientos y los dos trabajos de Hjertberg y colaboradores (191, 192) no son aleatorizados, ya que la asignación de las pacientes se realizó de acuerdo con el año de nacimiento.

Los bloqueantes cálcicos también han sido considerados como alternativa terapéutica para la hipertensión arterial severa aguda en el embarazo.

Vermilion y colaboradores (193) realizaron un estudio que comparó los efectos de la nifedipina administrada vía oral versus el labetalol IV en 50 pacientes demostrando que la nifedipina alcanzaba el valor de TA esperado más rápido que el labetalol (25 ± 13.6

minutos versus 43.6 +/- 25.4 minutos) y que la diuresis horaria era significativamente mayor.

Elatrous y col (194) compararon los efectos de labetalol y nicardipina por vía intravenosa en un ensayo clínico randomizado sobre 60 pacientes. Estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de las drogas.

El labetalol ha sido comparado con la alfametildopa y con otros beta bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial leve.

Lardoux y col. (195) compararon acebutolol, alfa- metildopa y labetalol en el tratamiento de la hipertensión gestacional leve. Los efectos fueron similares para alfa-metildopa y labetalol, aunque este último demostró ser el más potente y estable entre los dos beta bloqueadores.

El-Qarmalawi y col (196) compararon los efectos de alfa metildopa y labetalol en pacientes con hipertensión arterial leve, encontrando que el labetalol actuaba más rápido y tenía una mejor acción sobre el control de la TA.

Mac Carthy y Bloomfield (197) señalaron que la eficacia del labetalol era superior al placebo y comparable a la de los beta bloqueantes convencionales, alfa-metildopa y clonidina.

En revisiones más recientes (20, 161, 162) se han incluido tanto a la clonidina como al labetalol dentro de los agentes farmacológicos activos en el tratamiento de las urgencias hipertensivas. En la búsqueda bibliográfica realizada para esta tesis encontramos solamente un ensayo clínico comparativo entre el labetalol y la clonidina realizado sobre 136 pacientes (163). Los autores no hallaron diferencias significativas en la reducción de la TA. Creemos importante señalar que en el material disponible sobre este trabajo no están consignadas las técnicas de asignación de las pacientes, de enmascaramiento de las drogas y la metodología de análisis de los datos.

En el presente trabajo encontramos que el labetalol es una droga eficaz para el control de la TA en pacientes embarazadas hipertensas. Este agente tuvo una respuesta inicial adecuada, habiendo alcanzando los valores esperados en el 100% de las pacientes dentro de las 12 horas de tratamiento. La TA se mantuvo controlada en el 76% de los casos, lo cual no mostró diferencias significativas con los hallazgos de otros autores (182, 186) ($p=0.25$). Los valores esperados se alcanzaron en un tiempo promedio de 38.8 ± 9.9 minutos, similar al señalado por Vermilion y col. (193) ($p=0.25$).

En la presente investigación encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos con labetalol y clonidina. Las pacientes tratadas con labetalol alcanzaron los valores esperados de TA más rápido y se mantuvieron estables por más tiempo. La TA se mantuvo controlada en el 76% de las pacientes tratadas con labetalol, mientras que con clonidina este efecto se logró en el 23% de los casos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones del cuadro clínico materno.

Con relación a los efectos fetales y neonatales, la principal ventaja que observamos en el grupo tratado con labetalol fue una disminución significativa de la incidencia de parto pretérmino. No hemos encontrado otros autores que consignaran resultados similares. Tampoco hemos registrado muertes fetales o neonatales en las primeras 48 horas de vida en ninguno de los dos grupos de pacientes, en coincidencia con lo hallado por Vigil-De Gracia y col. (185) en su estudio comparativo con hidralazina y por El-Qarmalawi y col. (196) en la comparación con alfa metildopa.

Mabie y col. (183) no observaron diferencias significativas en la toxicidad fetal por labetalol; en cambio registraron casos de sufrimiento fetal en 2 de las 6 pacientes a las cuales se administró hidralazina durante el trabajo de parto.

Ashe y col. (184) no observaron efectos adversos fetales atribuibles a ninguna de las drogas.

Los metanálisis de Magee y col. (4, 186) mostraron que el tratamiento con labetalol se asociaba a una menor incidencia de operación cesárea, desprendimiento de placenta normoinsera, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y scores de Apgar menores de 7 a los 5 minutos que el tratamiento con hidralazina.

Algunos trabajos han hecho referencia al riesgo de bradicardia neonatal severa con labetalol (2, 8, 142, 198, 199). Vigil-De Gracia y col (185) encontraron una incidencia significativamente mayor de hipotensión y bradicardia neonatal en el grupo tratado con labetalol.

Elatrous y col. (187) encontraron que uno de los fetos tratados con labetalol presentó una desaceleración transitoria de la frecuencia cardíaca.

Magee y col. (186) también registraron un aumento de la incidencia de bradicardia neonatal con labetalol, pero señalan que uno solo de los neonatos requirió tratamiento.

Duley y col. (145,146) , en cambio, excluyeron de sus metanálisis el trabajo de Bhorat (199) porque presentaba un error beta mayor del 20% .

Otros efectos adversos atribuidos al labetalol han sido un aumento en la incidencia de sufrimiento fetal agudo por alteración de la perfusión placentaria (125) y de RCIU cuando se lo utiliza en forma prolongada (200).

Lubbe (201) afirmó que los regímenes terapéuticos con beta bloqueantes aseguraban un control efectivo de la TA y que tanto estos como otros efectos colaterales descritos en la literatura (hipoglucemia e hiperbilirrubinemia) (2, 8, 142) son atribuibles en realidad a un pobre control del cuadro materno y no a efectos de la droga.

Las revisiones sistemáticas de Duley y col. (145,146) señalaron que hasta hoy, los trabajos que compararon drogas en el tratamiento de la hipertensión severa no han logrado demostrar diferencias significativas en los efectos adversos fetales y neonatales, ratificando lo observado por otros autores (183, 184, 196, 201, 202, 203).

En nuestro trabajo no encontramos una mayor incidencia de sufrimiento fetal en las pacientes tratadas con labetalol, tampoco se registraron alteraciones en el patrón de la

FCF basal ni presencia de desaceleraciones, lo cual coincide con lo observado en otros trabajos citados (4, 145,146, 183, 184, 185,186).

En coincidencia con lo que señala el metanálisis de Magee y col. (186), no encontré puntuaciones de Apgar menores de 7 a los 5 minutos. La evaluación de la sangre de cordón de los RN descartó otros signos de hipoxia neonatal, como ph menores de 7 o exceso de base mayor de -13 (204).

A diferencia de otros trabajos que así lo han descrito (2,8, 185, 186, 194,198, 199) no encontré bradicardia ni otros efectos adversos en las primeras 48 horas de vida de los neonatos cuyas madres fueron tratadas con labetalol. En concordancia con lo señalado por Duley y col. (145, 146) , tampoco encontré diferencias significativas en la comparación de efectos adversos fetales o neonatales entre las drogas estudiadas.

En relación con los efectos maternos del labetalol, se ha descrito que esta droga mantiene los índices cardíacos y reduce la resistencia periférica total sin disminuir la perfusión periférica (20, 205, 206, 207, 208). Mantiene también el flujo sanguíneo cerebral, coronario y renal (206, 207, 209). Este hecho justificaría que las pacientes tratadas con labetalol presentaran menor incidencia de taquicardia y palpitaciones que las tratadas con bloqueadores de los canales de calcio (193, 194, 210) o hidralazina (145, 146, 183,185, 186).

Scardo y col (210) encontraron una una disminución significativa de la frecuencia cardíaca en pacientes tratadas con labetalol. Mis observaciones coinciden con las de otros autores que no han podido corroborar este hallazgo (183,184).

Se ha sugerido que la administración de labetalol en bolos de 1 a 2 mg/kg peso produciría caídas bruscas de la TA (125, 211).

La revisión de Magee y col. (186) menciona que hubo una menor incidencia de hipotensión severa con labetalol que con hidralazina; sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$).

Vermilion y col. (193) hallaron un solo caso de hipotensión brusca en el grupo tratado con nifedipina. Michael y col. encontraron una menor incidencia de hipotensión brusca con el labetalol que con el diazóxido (212). No se registraron episodios de hipotensión brusca en otros trabajos comparativos entre labetalol y bloqueantes cálcicos (145, 146, 194), hidralazina (145, 146, 183, 184, 185) o alfa metildopa (195, 196).

En una reunión científica realizada en nuestro medio se sugirió que el tratamiento con labetalol tenía una mayor incidencia de hipotensión brusca que el tratamiento con clonidina (213). En nuestro trabajo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=1$).

Otros efectos adversos del labetalol descritos en la literatura fueron los mareos (142,146,147,148) temblores (142,145,146,148,197), cefalea, rubor (145,146,193,197), náuseas (193) hepatotoxicidad (142,148), trastornos gastrointestinales (197), cansancio (197), disnea (196). También se ha señalado que podría producir efectos colaterales relacionados con el bloqueo beta como broncoespasmo (197, 214), falla cardíaca y fenómeno de Raynaud (197),

razón por la cual algunos protocolos han contraindicado su empleo en pacientes asmáticas o con insuficiencia cardíaca congestiva (2, 10).

Mc Carthy y Bloomfield (197) señalaron que el labetalol produce retención urinaria. Por el contrario, Scardo y col. (210) encontraron un aumento significativo de la diuresis horaria en las pacientes tratadas con esta droga.

En su estudio comparativo con la alfa metildopa, El-Qarmalawi y col. (196) encontraron que el labetalol tenía un efecto beneficioso sobre la función renal, evidenciado por un aumento en el clearance de creatinina y una reducción en el número de pacientes que desarrollaron proteinuria. Los resultados de este trabajo fueron diferentes de los de Cruickshank y col. (215), que estudiaron cuál era el impacto de la administración de labetalol a pacientes con hipertensión gestacional en un ensayo clínico randomizado droga versus placebo y no encontraron diferencias significativas en la aparición posterior de proteinuria.

Otros autores (183,184, 185, 194) no han encontrado efectos adversos en las pacientes tratadas con labetalol. Duley y col. (145,146) han resaltado que los efectos reportados fueron similares a los que produce el agravamiento del cuadro clínico de la madre, lo cual hace aún más dificultoso el manejo clínico de estas pacientes.

Considerando esta última afirmación, hemos separado en el presente trabajo las complicaciones del cuadro clínico materno de otros efectos colaterales atribuibles al uso de las drogas.

No hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de convulsiones ni de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) entre las dos drogas empleadas. Tampoco encontramos fenómenos de hepatotoxicidad con ninguna de las dos drogas, ya que la incidencia de aumento de las enzimas hepáticas no fue mayor a la descrita para la población de embarazadas hipertensas (4 a 12% de las preeclampsias; 30-40% de las eclampsias) (164) y no presentó diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

En relación con otros efectos colaterales, encontramos una mayor incidencia de cefaleas y sedación en el grupo tratado con clonidina, pero las diferencias con el grupo que recibió labetalol no fueron estadísticamente significativas. Las pacientes que estudiamos no presentaron mareos o temblores con ninguno de los dos tratamientos, a diferencia de lo señalado en otros trabajos (142, 145, 146, 148, 197). No encontramos diferencias significativas en la frecuencia cardíaca materna, la frecuencia respiratoria, la diuresis horaria promedio o la aparición de proteinuria, hallazgos de otros investigadores (197, 210).

Los trabajos de Michael (216) y Thulesius y col (217) reportaron que el labetalol podía contribuir a la iniciación del trabajo de parto por un efecto directo sobre el cervix.

El Qarmalawi y col. (196) observaron una mayor incidencia de inicio de trabajo de parto en forma espontánea en el grupo tratado con labetalol y un aumento de la incidencia de parto espontáneo. En nuestro trabajo no observamos que el labetalol o la clonidina tuvieran un efecto significativo sobre la vía de terminación del embarazo.

En sus trabajos de revisión Duley y col. (145,146) señalaron que los estudios debieran evaluar puntos finales importantes para las madres y los niños en lugar de limitarse a documentar diferencias sutiles en los efectos sobre la TA, y que estos resultados debieran incluir persistencia de la hipertensión arterial, hipotensión arterial, efectos colaterales, vía del parto, tiempo de estadía en el hospital, mortalidad perinatal, admisión y tiempo de estadía en unidades de cuidados intensivos neonatales. Resaltaron, asimismo, la importancia de realizar estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar posibles efectos sobre crecimiento y desarrollo de los niños.

En el presente trabajo hemos considerado algunos de los puntos finales sugeridos por estos autores. Creemos que sería importante continuar con el estudio, aumentar el tamaño de la muestra para disminuir el error alfa en los resultados neonatales y realizar el seguimiento de los niños para valorar posibles efectos a largo plazo. También sería interesante comparar los efectos de las drogas sobre la circulación placentaria con métodos complementarios de diagnóstico como el doppler vascular.

6-CONCLUSIONES

Tanto el labetalol como la clonidina administrados por vía intravenosa disminuyen la tensión arterial a valores de menor riesgo materno en pacientes con hipertensión arterial severa.

El tratamiento con labetalol logra este efecto más rápido y lo mantiene por más tiempo, por lo que resulta más eficaz para el control de la TA en estas pacientes.

El tratamiento con labetalol permite prolongar la gestación por más tiempo que el tratamiento con clonidina, por lo que disminuye la incidencia de nacimientos pretérmino.

No hemos observado diferencias significativas en los efectos colaterales maternos, fetales o neonatales en las primeras 48 horas de vida, por lo que ambas drogas son igualmente seguras para la madre y el producto de la concepción.

La presente tesis aporta evidencias que apoyan una recomendación de grado A para el uso del labetalol como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial severa en el embarazo.

7-REFERENCIAS

1- Lapidus A, Carroli G, Avalos E, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. Editorial del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina. Coordinación editorial: Unidad de capacitación y comunicación social. Buenos Aires, 2004: 1-31.

Website disponible en:

<http://www.msal.gov.ar/htm/Site/promin/UCMISalud/publicaciones/PDF/Guía%20tratamiento%20hipertension%20embarazo.pdf>.

- 2- Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1- S22.
- 3- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hipertensión Society Consensus Conference. 1: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157: 715-725.
- 4- Magee L, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999; 318:1332-1336.
- 5- Sibai BM. Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1992; 19 : 615-633.
- 6- James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. Heart 2004; 90: 1499-1514.
- 7- Fábregues G. Hipertensión y Embarazo. En: Fábregues G, et al. Hipertensión y Embarazo. Adolfo Kohn Diseño Gráfico S.R.L. Buenos Aires, 1993; 1: 1-10.
- 8- Caballer, C. Hipertensión y Embarazo. En: Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia (PROAGO). Editorial Médica Panamericana: Editores Tatti S, Lapidus A. Buenos Aires, 1998; Ciclo 2, fascículo 3 : 124-164.
- 9- German Society of Hypertension (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks). Guidelines for the management of hypertension. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126 [Suppl 4]: S 201- S 238.

- 10- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. N°33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167.
- 11- Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, et al. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy. A useful screening test for preeclampsia? *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 914-919.
- 12- Sibai BH. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1-5.
- 13- Davey DA, Mac Gillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-898.
- 14- Sibai BH. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 451-461.
- 15- Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, et al. Is a threshold increase in blood pressure predictive of preeclampsia? A prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens B* 1990; 9 : 225-35.
- 16- World Health Organization Study Group. The hypertensive disorders of pregnancy. Technical report series N° 758. The Organization. Geneva, 1987.
- 17- Peek MJ, Horvath JS, Child AG, et al. Maternal and neonatal outcome of patients classified according to the Australian Society for the study of Hypertension in Pregnancy Consensus Statement. *Med J Aust* 1995; 162: 186-189.
- 18- Peek MJ, Shennan A, Halligan MA, et al. Hypertension in Pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1030-1033.

- 19- Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-265.
- 20- Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crisis. *Chest* 2000; 118: 214-227.
- 21- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy . *Hypertension* 2003; 41: 437-445.
- 22- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. RCOG Press. London, 2001.
- 23- World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders in pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-83.
- 24- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565-583.
- 25- Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, et al. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 557-63.
- 26- Maternal and Child Health Research Consortium. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. 8th annual report. Maternal and Child Health Research Consortium. London, 2001.
- 27- Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-538.

- 28- Villar K, Say L, Gülmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Royal College of obstetricians and Gynaecologists. Preeclampsia. RCOG Press: Critchley H, Mac Lean AB, Poston L, Walker JJ, eds. London, 2003; 189-207.
- 29- Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339: 313-320.
- 30- Saftlas AF, Olson DR, Franks AL et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-465.
- 31- Conde-Agudelo A, Belizán JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ* 2000; 321: 1255- 1259.
- 32- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001; 12: 624-629.
- 33- Cooper DW, Hill JA, Chesley LC, et al. Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 1988; 95: 644-653.
- 34- Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 867-872.
- 35- Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005; 57: 1R- 7R.
- 36- Moses EK, Lade JA, Guo G, et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1581-1585.

- 37- Arngrimsson R, Sigurard ttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1799-1805.
- 38- van Dijk M, Mulders J, Poulsma A, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winges helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514-9.
- 39- Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM et al. The parent-of-origin effect of 10 q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589- 598.
- 40- Pipkin FB. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? *Biol Neonate*. 1999; 76: 325-330.
- 41- Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of Preeclampsia. *Croat Med J*. 2005; 46: 728-736.
- 42- Dekker GA, Sibai BM. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:209-215.
- 43- Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 642-648.
- 44- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1410-1416.
- 45- Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA et al. Can antenatal and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589-594.

- 46- Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/ eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 57–62.
- 47- Nolly, H. Fisiopatología de la preeclampsia. En: Fábregues, G. Hipertensión y Embarazo. Adolfo Kohrn Diseño Gráfico S.R.L. Buenos Aires, 1993: 11- 20.
- 48- Latino J, Di Lonardo AM. Adaptación materna al embarazo. En: Programa de actualización en Ginecología y Obstetricia (PROAGO). Editorial Médica Panamericana:Editores Tatti S, Lapidus A.Buenos Aires, 1997; Ciclo 1, fascículo 1: 19-47
- 49- De Wolf F, De Wolf Peeters C, Brosens IA, et al. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1980.137: 58-70.
- 50- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972.1: 177-191.
- 51- Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000; 157: 2111–2122.
- 52- Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo- vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1998; 10:660-666.
- 53- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-2151.
- 54- Nolly HL, Damiani MT, Miatello R. Vascular-derived kinins and local control of vascular tone. *Brazilian J Med Biol Res.* 1994; 27: 1995-2011.

- 55- Nolly HL, Miatello R, Lama MC et al. Endothelium and local control of vascular tone. *Biocell* 1993; 17: 95-105.
- 56- Roberts JM; Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
- 57- Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxid play a role in the aetiology of pre-eclampsia? *Placenta* 2001; 22 (suppl A): S 51-55.
- 58- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1359-1375.
- 59- Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5-15.
- 60- Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788- 789.
- 61- Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-1454.
- 62- Roberts JM, Taylor RN, Musci, TJ, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-1204.
- 63- Roberts JM, Edep ME, Goldfien A et al. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: Morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27:101-108.
- 64- Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359-372.

- 65- Calvin S, Corrigan J, Weinstein L, et al. Factor VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with pre-eclampsia. *Am J Perinatol* 1988; 5:29-32.
- 66- Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of EDI+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 358-362.
- 67- Baker PN, Davidge ST, Roberts JM. Plasma from women with preeclampsia increases endothelial cell nitric oxide production. *Hypertension* 1995; 26: 244-248.
- 68- Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 65-73.
- 69- Hubel CA, Mc Laughlin MK, Evans RW et al. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975-982
- 70- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-960.
- 71- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-2164.
- 72- Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222: 222–235.

- 73- Many A, Hubel CA, Fisher SJ, et al. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2000; 156: 321–331.
- 74- Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response -a review. *Placenta* 2003; 24: S21–S27.
- 75- Manes C. Human placental NAD(P)H oxidase: solubilization and properties. *Placenta.* 2001; 22: 58–63.
- 76- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, et al. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92: 23–30.
- 77- Dechend R, Viedt C, Muller DN, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003; 107: 1632–1639.
- 78- Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999; 103: 945–952.
- 79- Xia Y, Wen H, Bobst S, et al. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Invest.* 2003; 10: 82–93
- 80- Wang Y, Walsh SW. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. *Placenta.* 2001; 22: 206–212
- 81- Sikkema JM, van Rijn BB, Franx A, et al. Placental superoxide is increased in pre-eclampsia. *Placenta.* 2001; 22: 304–308

- 82- Raijmakers MTM, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. Rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*. 2004; 44 :374-380.
- 83- Lee VM, Quinn PA, Jennings SC, et al. NADPH oxidase activity in preeclampsia with immortalized lymphoblasts used as models. *Hypertension* 2003; 41: 925–931
- 84- Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin Nephrol* 2004; 24: 548-556.
- 85- Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*1993; 90:10705-10709.
- 86- Maynard SE, Min JY, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111: 649-658.
- 87- Banks RE, Forbes MA, Searles J, et al. Evidence for the existence of a novel pregnancy associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1. *Mol Hum Reprod*. 1998; 4 :377-86.
- 88- Homig C, Barleon B, Ahmad S. et al. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest* 2000; 80: 443- 454.
- 89- Clark DE, Smith SK, He Y, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 1998; 59:1540-1548.

- 90- Zhou Y, Mc Master M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are desregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-1423.
- 91- Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 177-182.
- 92- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-683.
- 93- Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-716.
- 94- Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4: 59-61.
- 95- Arngrimsson R, Purandare S, Connor M, et al. Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? *Nat Genet* 1993; 4:114-115.
- 96- Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105: 94-113.
- 97- Tuohy JF, James DK. Preeclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99: 891-894.
- 98- Wolf M, Sandler L, Muñoz K, et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1563-1568.

- 99- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New Engl J Med* 2002; 346: 33-38.
- 100- Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, et al. Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344: 973-975.
- 101- Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP. Insulin resistance and alterations of angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 988-992.
- 102- Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770-775.
- 103- Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5.
- 104- Rajakumar A, Conrad KP. Expresión, ontogeny and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in human placenta. *Biol Reprod* 2000; 63: 559-69.
- 105- Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, et al. Selective over expression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF- 2 alpha in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001; 64: 499-506
- 106- Rajakumar A, Doty K, Daltary A, et al. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-2 alpha protein in preeclamptic placentas. *Placenta* 2003; 24: 199-208.
- 107- Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145: 4838-4845.

- 108- Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004; 95: 884-891.
- 109- Damsky CH, Librach C, Kim KH et al. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development* 1994; 120:3657-3660.
- 110- Gerber HP, Condorelli F, Park J, et al. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flk1, but not Flk1/KDR, is up regulated by hypoxia. *J Biol Chem* 1997; 272: 23659-23667.
- 111- Bdolah Y, Shivalingappa V, Sachs BP, et al. Evidence for rat trophoblast pseudovasculogenesis in a cell culture. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 346 A.
- 112- Broughton-Pipkin F, Rubin P. Pre-eclampsia: the "disease of theories." *Br Med Bull.* 1994; 50: 381–396
- 113- Villar J, Belizan JM. Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1375S–1379S
- 114- Shennan A, Gupta M, Halligan A, et al. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347: 139-142.
- 115- Lopez MC, Belizán JM, Villar J, et al. The measurement of diastolic pressure during pregnancy. Which Korotkoff phase should be used? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (2): 574-578.
- 116- Voto LS, Lapidus AM, Lede RL, et al. Agreement among usual proteinuria measurement methods in hypertensive pregnancies. *Nephrology* 1997. 3 (Suppl 1): S 395.

- 117- Jacobson RN, Burke BS, Smith CA, et al. Effect of weight reduction in obese pregnant women on pregnancy, labour and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83:1609-1616.
- 118- Kim KH, Friedman SA, Ecker JL, et al. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172 (1 pt 1): 125-129.
- 119- Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 71-75.
- 120- Martin J, Blake PG, Lowry SC, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia/eclampsia with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737- 741.
- 121- Pattison N, Mc Cowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2000; 2: CD 001068
- 122- Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2003; 4: CD 000073
- 123- Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference.2: Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy.*CMAJ* 1997; 157 : 907-919.
- 124- Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD 003106.
- 125- Rey E, Le Lorier J, Burgess E, et al.Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference.3:Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157 : 1245-1254.

- 126- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 ; (4): CD003514.
- 127- Abalos E, Villar J, Carroli G, et al. Pregnancy, preeclampsia and diet. In: *Encyclopaedia of food sciences and nutrition*. 2nd. Edition. Elsevier ltd. :Caballero L, Trugo B & Finglas P, eds. London 2003; 4745-4754.
- 128- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt intake for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (4): CD 005548.
- 129- Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD 005942.
- 130- Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:1397-1421.
- 131- Mehrzia M, Ferid L, Mohamed A, et al. Acute effects of a partially purified fraction from garlic on plasma glucose and cholesterol levels in rats: putative involvement of nitric oxide. *Indian J Biochem Biophys.* 2006; 43:386-390.
- 132- Kuettner EB, Hilgenfeld R, Weiss MS. The active principle of garlic at atomic resolution. *J Biol Chem.* 2002; 277: 46402-46407.
- 133- Ziaei S, Hantoshzadeh S, Rezasoltani P, et. al. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnant at high risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99: 201-206.
- 134- Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD 006065.

- 135- Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; July 19 (3): CD001059.
- 136- Rumbold A, Luley D, Crowther C, et al. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 ;(4): CD004227148.
- 137- Rumbold AR , Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Engl J Med* 2006; 354:1796-1806.
- 138- Coomarasamy A, Papaloannou S, Gee H, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98 : 861-866.
- 139- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-192.
- 140- Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4): CD 006175.
- 141- Abalos E, Luley L, Steyn DW et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *The Cochrane Library*, 2003;(2): CD002252
- 142- Khedun SM, Moodley J, Naicker T, et al. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74 : 221-258
- 143- Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, et al. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 978–984

- 144- Clinical Research Efficiency Support Team. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia [website] [last Updated 2001 August]. Available from <http://www.n-i.nhs.uk/crest/PDFs/s.%20eclampsia.pdf>.
- 145- Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for rapid treatment of very high pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD 001449.
- 146- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD 001449.
- 147- Blaschke TF, Melmon KL. Agentes antihipertensivos y farmacoterapia de la hipertensión. En: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana: Editores: Landes L, Iérmoli R, Burucúa JE. Buenos Aires, 1982: 784-808.
- 148- Weiner N. Drogas que inhiben a los nervios adrenérgicos y bloquean a los receptores adrenérgicos. En: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana: Editores: Landes D, Iérmoli R, Burucúa JE. Buenos Aires, 1982: 187-220.
- 149- Voto LS, Zin C, Neira J, et al. Ketanserin versus alpha-methyldopa in treatment of hypertension during pregnancy: a preliminary report. *J Cardiovasc Pharmacol* 10: S101- S 103.
- 150- Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulphate on maternal brain blood flow in pre-eclampsia: a randomised placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 661-666.

- 151- Cotton DB, Janusz CA, Berman RF. Anticonvulsant effect of magnesium sulphate on hippocampal seizures: therapeutic implications in pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1127-1136.
- 152- Chissell S, Botha JH, Moodley J, et al. Intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in severe pre-eclampsia. *S Afr Med J* 1994; 84: 607-610.
- 153- Eclampsia Trial Collaborative Group. Which convulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-1463.
- 154- Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The MAGPIE trial: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890.
- 155- Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, et. al. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 409-413.
- 156- Homuth V, Dechend R, Luft FC. When should pregnant women with an elevated blood pressure be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1456-1457.
- 157- Estadísticas vitales 2002. Dirección de Estadísticas de Salud-PNES. Ministerio de Salud de la Nación. Buenos Aires, 2003.
- 158- Sistema Informático Perinatal (CLAP-OMS/OPS). Versión 7.2. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina 2005.
- 159- Registro de nacimientos. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina 2005; 26: 348-500.
- 160- Registro de nacimientos. Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina 2005; 27: 501-584.

- 161- Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis* 2002; 4: 358-71.
- 162- Gullotti D, Gullotti A, Schillaci L, et al. Management of uncomplicated arterial hypertension in pregnancy. *Minerva Med* 2006; 97: 95-105.
- 163- Fievet P, El Esper N, Gueroult JC, et al. Comparative study of clonidine and labetalol in severe hipertensión induced by pregnancy. Fifth International Congress for the international Society for the study of Hypertension in Pregnancy. Nottingham, England, Jul.7-10, 1986. 1: 136.
- 164- López, N. Urgencias en la embarazada hipertensa. En: Fábregues, G. Hipertensión y Embarazo. Adolfo Kohn Diseño Gráfico S.R.L. Buenos Aires, 1993: 127-140.
- 165- Houston MC. Clonidine hydrochloride: review of pharmacological and clinical aspects. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 337-350.
- 166- Harden R, Russell R. Iatrogenically induced encephalopathy. *Johns Hopkins Med J* 1979; 145: 44-48.
- 167- Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autorregulation. *Stroke* 1984; 15: 413-415.
- 168- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia between 28-33 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 171: 818-822.
- 169- Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070-1075.
- 170- Cohen IM, Katz MA. Oral clonidine loading for rapid control of hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 11-15.

- 171- Tulmala R, Punnonen R, Kauppila E. Clonidine in the treatment of hypertension during pregnancy. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1985; 197: 47-50.
- 172- Horvath JS, Phippard A, Korda A, et al. Clonidine hydrochloride- a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 634-638.
- 173- Houston MC. The comparative effects of clonidine hydrochloride and nifedipine in the treatment of hypertensive crisis. *Am Fam Physician* 1988; 115 (1 pt 1): 152-159.
- 174- Greene CS, Gretler DD, Cervenka K, et al. Cerebral blood flow during the acute therapy of severe hypertension with oral clonidine. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 293-296.
- 175- Boutroy MJ. Fetal effects of maternally administered clonidine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13 : 199-204.
- 176- Henderson Smart DJ, Horvath JS, Phippard AF. Effect of antihypertensive drugs on neonatal blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984. 11:351-354.
- 177- Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaptation. *Early Hum Dev* 1988; 17 : 275-286.
- 178- Huisjes HJ, Hadders- Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioral teratogen in the human? *Early Hum Dev*.1986; 14: 43-48.
- 179- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955-960.
- 180- Pritchard BN. Combined alpha-and beta- receptor inhibition in the treatment of hypertension. *Drugs* 1984; 28 (Suppl 2): 51-68.
- 181- Naden RP, Redman CW. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Clin Perinatol* 1985; 12: 521-538.

- 182- Cruickshank DJ, Campbell DM, Robertson AA, et al. Intrauterine growth retardation and maternal labetalol treatment in a random allocation controlled study. *J Obstet Gynecol* 1992; 12: 223-227.
- 183- Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70:328-333.
- 184- Ashe RG, Moodley J, Richards AM, et al. Comparison of labetalol and dihydralazine in hypertensive emergencies of pregnancy. *S Afr Med J* 1987; 71: 354-356.
- 185- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, et al. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 157-162.
- 186- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955-960.
- 187- Collins R, Duley L. Labetalol vs hydralazine in severe pregnancy-induced hypertension. In: *Pregnancy and childbirth module of The Cochrane Database of Systematic reviews*. BMJ Publishing Group: Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther c, eds. London, 1995.98-102.
- 188- Walker JJ, Greer I, Calder AA. Treatment of acute pregnancy- related hypertension: labetalol and hydralazine compared. *Postgrad Med J* 1983; 59: 168-170.
- 189- Garden A, Davey DA, Dommissse J. Intravenous labetalol and intravenous dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hyperten* 1982; B1: 371-383

- 190- Cararach V, Torres Pons PJ, Roca M y col. Treatment of severe hipertensi3n in pregnancy. Double blind controlled trial a treatment pattern (TP) with hydralazine+ methyldopa a single TP with labetalol. Proceedings of 6th International Congress, International Society for the study of Hypertension in Pregnancy, Montreal, Canada 1988:101.
- 191- Hjertberg R, Faxelius G, Beltrage P. Comparison of outcome of labetalol and hydralazine therapy during hypertension in pregnancy in very low birth weight infants. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 611-618.
- 192- Hjertberg R, Faxelius G, Lagercrantz H. Neonatal adaptation in hypertensive pregnancy- a study of labetalol vs hydralazine treatment. J Perinatal Med 1993; 21:69-75.
- 193- Vermilion ST, Scardo JA, Newman RB, et al. A randomized, double blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 858-61.
- 194- Elatrous S, Noura S, Ouanes-Besbes L, et al. Short- term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. Intensive Care Med 2002; 28:1281-1286.
- 195- Lardoux H, Blazquez G, Leperlier E, et al. Randomized and comparative study of methyldopa (MD), acebutolol (ACE) and labetalol for the treatment of moderate hypertension during pregnancy. Arch Mal Coeur Vaiss 1988; 81 (Suppl): 137-140.
- 196- El-Qarmalawi AM, Morsy AH, Al-Fadly A, et al. Labetalol vs methyldopa in the treatment of pregnancy induced hypertension. Int J Gynaecol Obstet 1995; 49 :125-130.

- 197- Mc Carthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1983; 3:193-219.
- 198- Stevens TP, Guillet R. Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. *J Pediatr* 1995; 127: 151-153.
- 199- Bhorat IE, Datshana P, Naidoo P, et al. Malignant ventricular arrhythmias in eclampsia: a comparison of labetalol with dihydralazine. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1292-1296.
- 200- Cruickshank DJ, Campbell DM, Robertson AA, et al. Intrauterine growth retardation and maternal labetalol treatment in a random allocation controlled study. *J Obstet Gynecol* 1992; 12: 223-227.
- 201- Lubbe WF. Hypertension in pregnancy. Pathophysiology and management. *Drugs* 1984; 28: 170-188.
- 202- Pickles CJ, Sumonds EM, Pipkin FB. The fetal outcome in a randomized double blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 38-43.
- 203- Walker JJ, Bondnalle M, Calder AA. The effect of maternal labetalol on the neonate. *Clin Exp Hypertens* 1984; 133: 150.
- 204- Aiello H, Otaño L. Uso inadecuado de los términos “sufrimiento fetal” y “asfixia perinatal”. *Medicina fetal, boletín de actualización* 2005;1:2.
- 205- Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha and beta adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 59-69.
- 206- Louis WJ, Mc Neil JJ, Drummer OH. Pharmacology of alpha-beta blockade. *Drugs* 1984; 28 (Suppl 2): 16-34.

- 207- Lunell NO, Nylund L, Lewander R, et al. Acute effect of an antihypertensive drug, labetalol, on utero-placental blood flow. *Br J Obstet Gynaecol* 1982. 89: 640-644.
- 208- Wallin JD. Adrenoreceptors and renal function. *J Clin Hyperten* 1985; 1: 171-178.
- 209- Marx PG, Reid DS. Labetalol infusion in acute myocardial infarction with systemic hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8 (Suppl 2): 233S-238S.
- 210- Scardo JA, Vermilion ST, Newman RB, et al. A randomized, double blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 862- 866.
- 211- Rosei EA, Trust PM, Brown JJ. Intravenous labetalol in severe hypertension. *Lancet* 1975; 2:1093-1094.
- 212- Michael CA. Intravenous labetalol and intravenous diazoxide in severe hypertension complicating pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1986; 26: 26-29
- 213- VotoL S. Tratamiento de los estados hipertensivos de emergencia.(Conferencia). Jornadas regionales F.A.S.G.O. Mendoza, julio 2005.
- 214- Kanto JH. Current status of labetalol, the first alpha- and beta- blocking agent. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 617-628.
- 215- Cruickshank DJ, Robertson AA, Campbell DM, et al. Does labetalol influence the development of proteinuria in pregnancy induced hypertension? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 47-51.
- 216- Michael CA. The evaluation of labetalol in the treatment of hipertensión complicating pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 3 (Suppl):127.

217- Thulesius O, Lunell NO, Ibrahim M, et al. The effect of labetalol on the contractility of human myometrial preparations. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 237-240.

8-APÉNDICE

Documento I- Formulario de seguimiento

<u>FORMULARIO DE SEGUIMIENTO</u>	
<u>Nº Caso</u>	
<u>Institución</u>	
<u>HCI Nº</u>	
<u>Fecha de ingreso al estudio</u>	
<u>Investigador</u>	<u>Operador</u>
<u>Antecedentes de Enfermedad actual</u>	
Gestidad	
Partos	
Cesáreas	
Abortos espontáneos o provocados	
Otros	
Episodios previos de hipertensión arterial	
Tratamiento previo por hipertensión arterial	
Drogas hipotensoras recibidas	
Dosis	
Oportunidad del tratamiento	
Edad gestacional actual	
<u>Tratamiento actual</u>	

Terminación del embarazo

Inicio (espontáneo o inducido)

Vía de terminación: (vaginal espontáneo-forcival-cesárea)

Recién nacidovivo muerto Apgar 1min. Apgar 5min. Reanimación
(especificar técnica)PO2 PCO2 ph Exc.base HCO3 **Complicaciones**

Fecha

Hora

Diagnóstico clínico

Fundamentos del diagnóstico

Condiciones al egreso:

Madre

RN

Contralor:

Tabla I- Características de la muestra

	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	<u>p</u>
Edad promedio (años)	26.5 +/- 2.1	30.8+/-1.8	0.13
Nº de embarazos	2.4 +/- 0.6	4.5 +/- 1.0	0.12
Nº hijos	1.3 +/-0.6	2.0 +/- 0.4	0.36
Primigestas	8/13	6/17	0.46
Edad gestacional (semanas)	32.5 +/- 1.2	33.6 +/- 1.3	0.53
Pretérminos	12/13	11/17	0.19
Múltiples	1/13	0/17	0.42
Diabetes pregestacional	0/13	1/17	1
Trombofilias	0/13	1/17	1
Cesáreas previas	3/13	3/17	0.48
Tratamiento previo	10/13	10/17	0.44

Tabla II- Clasificación de las pacientes según el cuadro clínico al ingreso

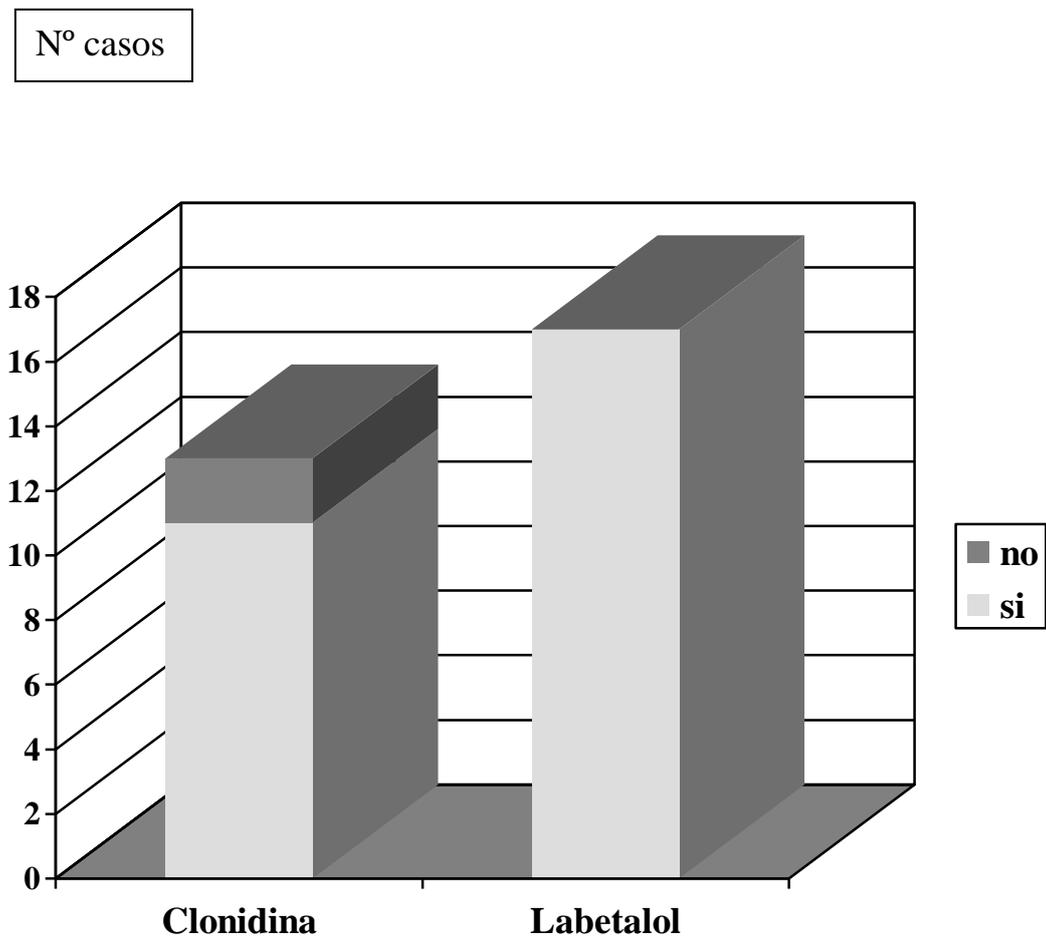
	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	<u>p</u>
Hipertensión preexistente	1/13	5/17	0.19
Hipertensión gestacional	2/13	1/17	0.56
Preeclampsia	7/13	7/17	0.71
Hipertensión preexistente + Preeclampsia	3/13	4/17	1

Tabla III- Tensión arterial al ingreso*(Media y error estandar)*

	Clonidina	Labetalol	p
TA sistólica	169 +/- 2.41	173 +/- 3.71	0.36
TA diastólica	115 +/-2.15	113 +/-2.11	0.67

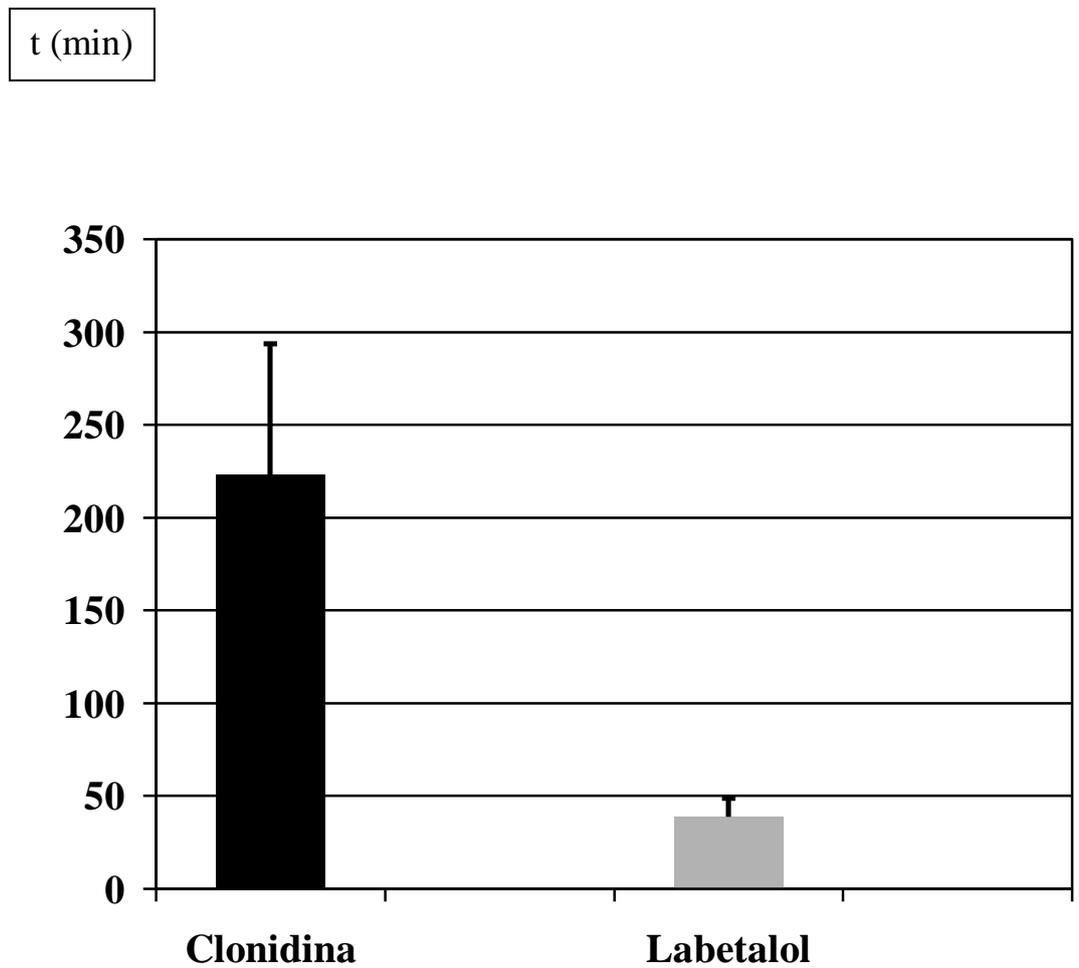
Tabla IV- Tratamiento antihipertensivo previo al ingreso

	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	<u>p</u>
α -metildopa	5/13	4/17	0.44
Atenolol	0/13	1/17	1
Nifedipina	3/13	1/17	0.29
α -metildopa+ Atenolol	2/13	1/17	0.56
α -metildopa+ Nifedipina	0/13	2/17	0.49
Clonidina	0/13	1/17	1

Gráfico I- Descenso de la tensión arterial al valor esperado*(Media y Error Estandar)*

RR=0.84 (CI 95% 0.67-1.06)
p= **0.17**

Gráfico II- Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el valor de TA esperado
(Media y error estandar)



p= 0.02

Gráfico III- Mantenimiento de los valores de TA una vez alcanzado el valor esperado
(Media y error estandar)

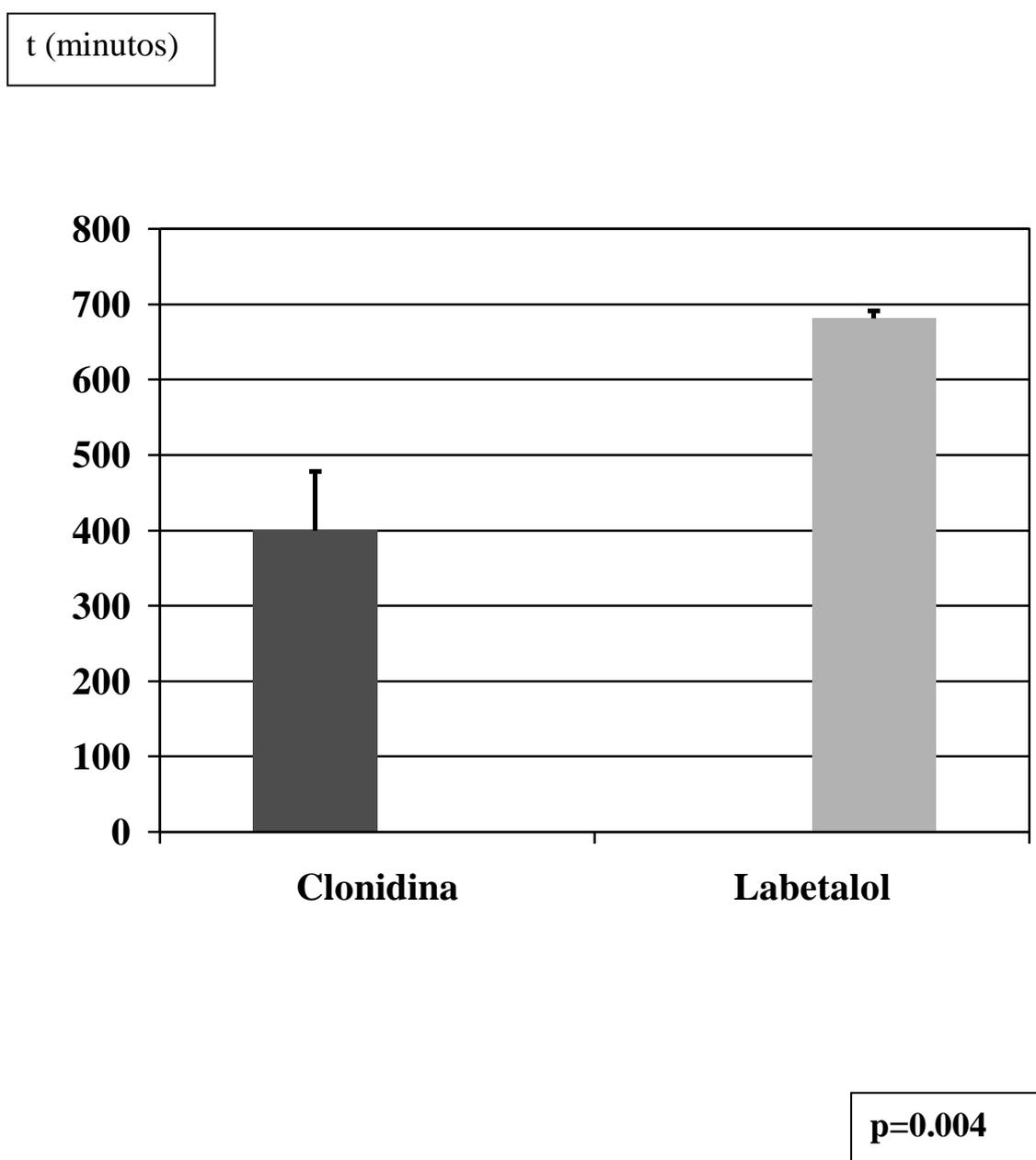
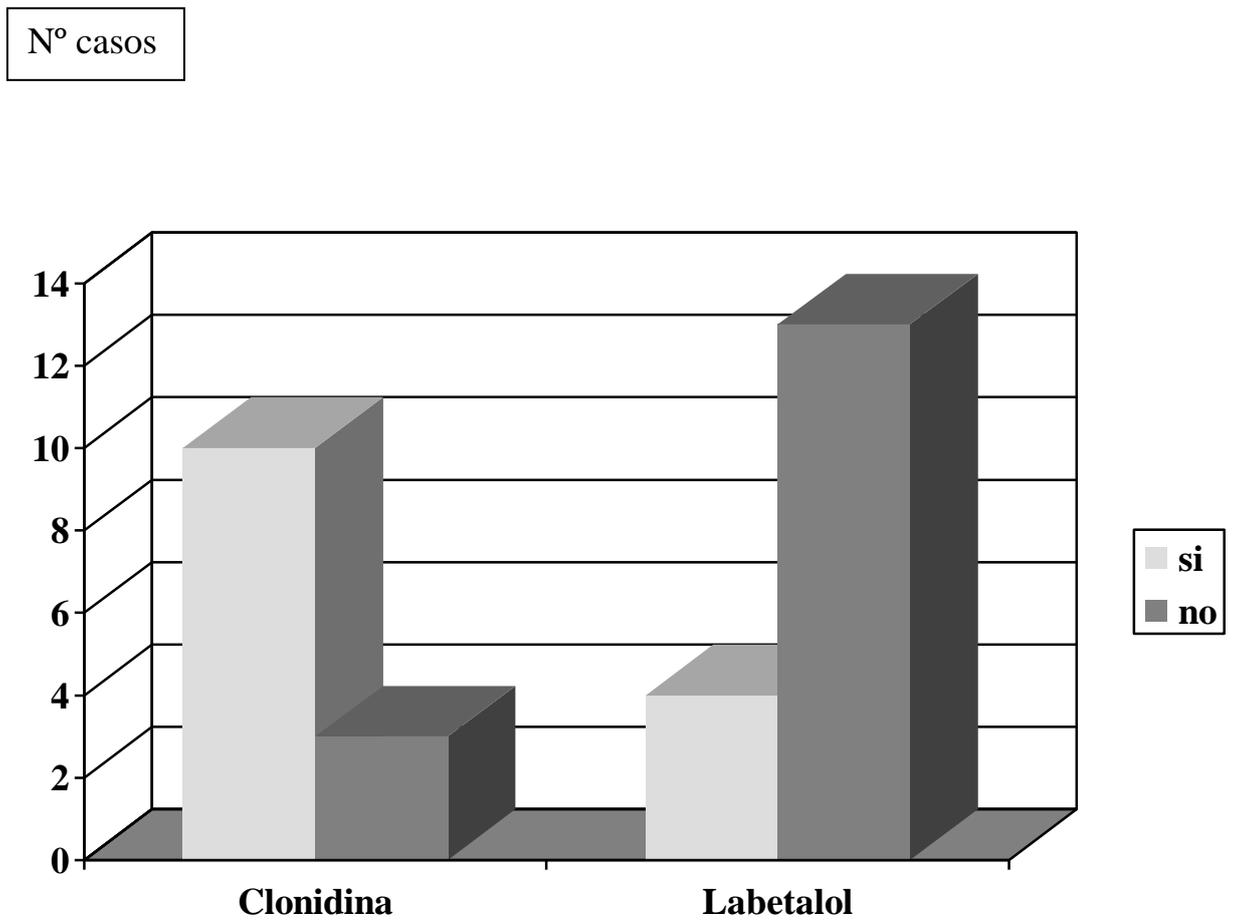
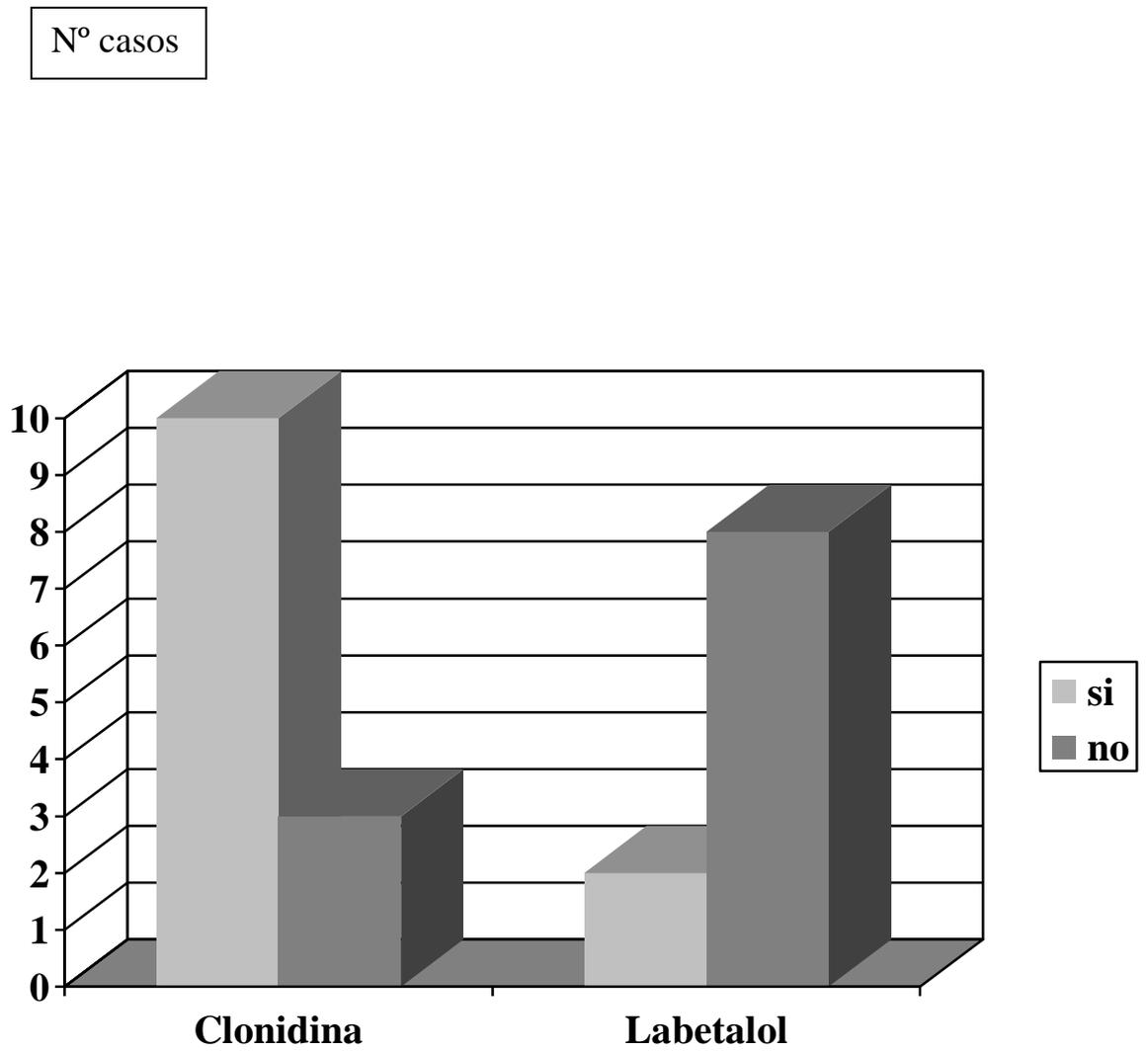


Gráfico IV- Terminación del embarazo por respuesta inadecuada al tratamiento



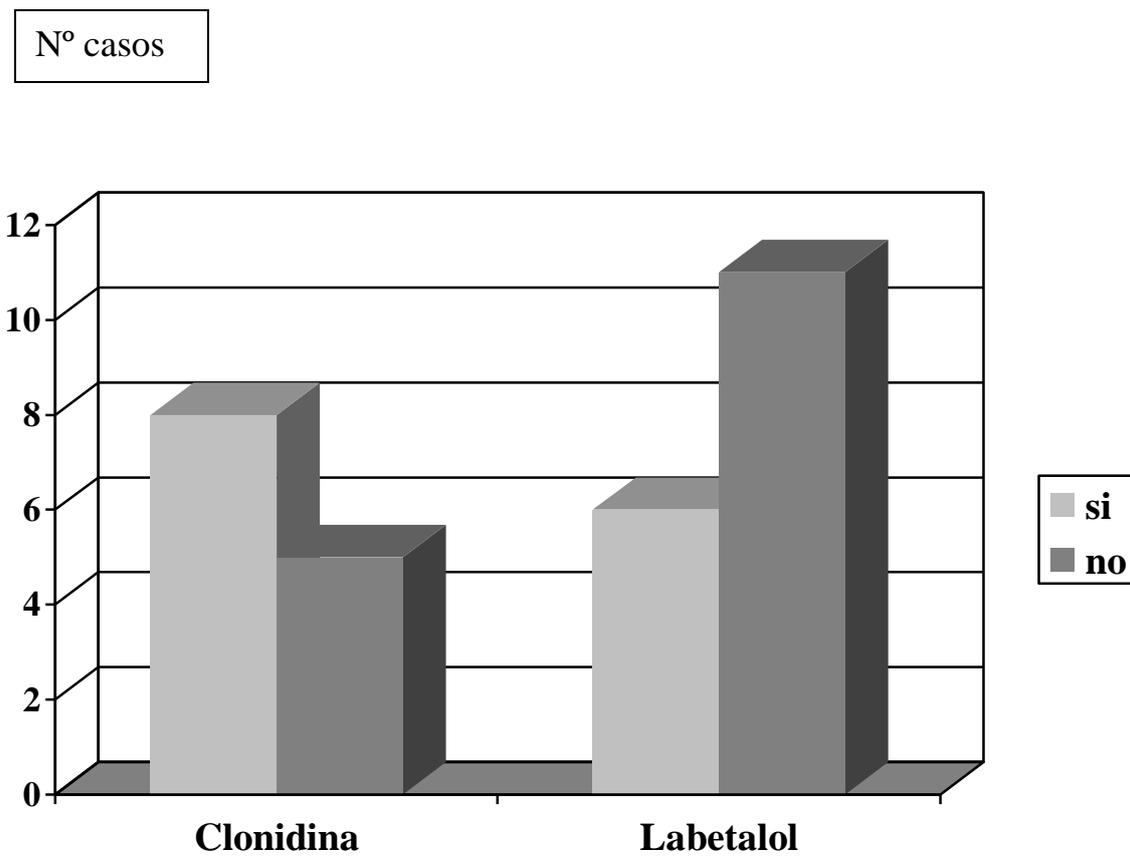
RR 3.81
(CI 95% 1.30- 11.10)
p= 0.008

Gráfico V- Nacimientos pretérmino

RR= 4.23
(CI 95% 1.16-15.3)
p= 0.01

Tabla V- Complicaciones del cuadro clínico materno

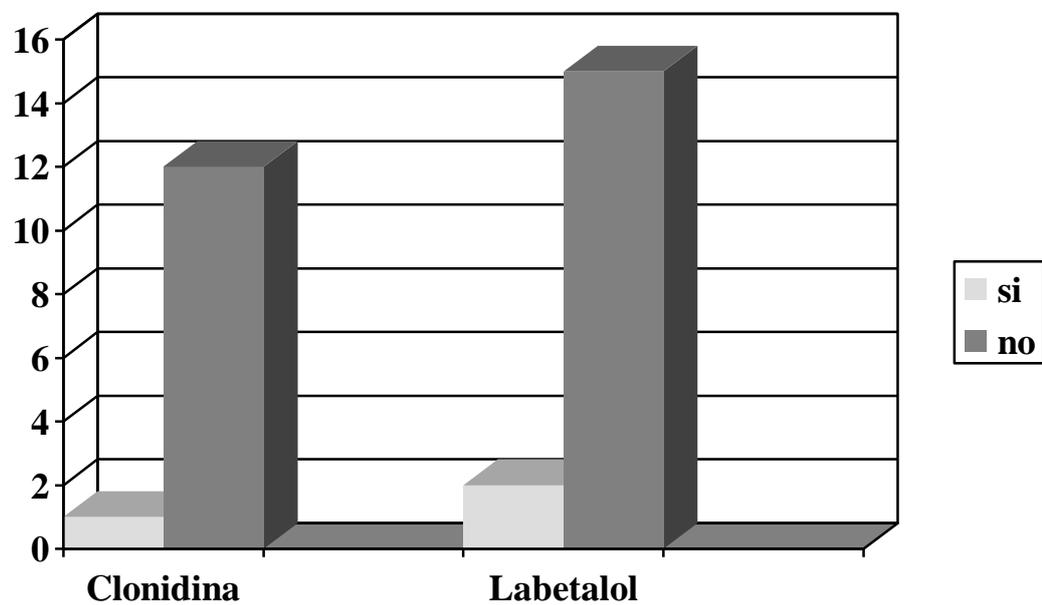
	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	<u>p</u>	<u>RR</u>
Eclampsia	0/13	1/17	1	0
S.HELLP	1/13	1/17	1	1.16 (0.27-4.97)
Trombocitopenia	1/13	0/17	0.43	2.41 (1.56-3.72)
DPPNI	1/13	0/17	0.43	2.41 (1.56-3.72)

Gráfico VI- Operación Cesárea

RR:1.82
(CI 95% 0.77-4.30)
p=0.26

Gráfico VII- Hipotensión brusca

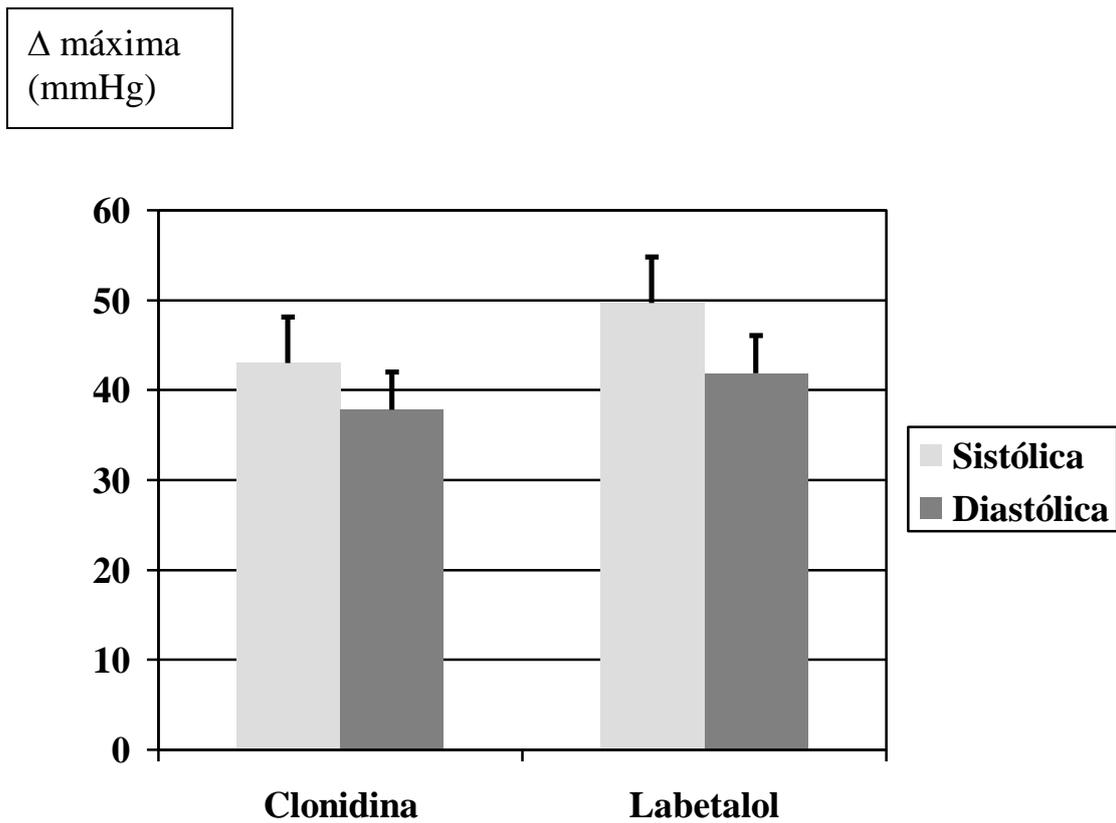
N° casos



RR= 0.75
(CI 95% 0.14-3.92)
p= 1

Gráfico VIII- Variación máxima de la tensión arterial durante el tratamiento (Δ max.)

(Media y error estandar)



$p \Delta$ TA sistólica = 0.31
 $p \Delta$ TA diastólica = 0.35

Tabla VI- Variaciones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF)

	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	p	<u>p<0.05</u>
FCF basal (<i>lat/min</i>)	139.5+/-3.8	142+/-3.3	0.09	no
Variabilidad a largo plazo (<i>oscilaciones/min</i>)	2.1+/-0.15	2.2+/-0.16	0.73	no
Desaceleraciones tardías	1/13	0/17	0.43	no

Tabla VII- Estado ácido base de los Recién Nacidos

	<u>Clonidina</u>	<u>Labetalol</u>	<u>p</u>	<u>p<0.05</u>
Apgar 1 minuto	8.1 +/- 1.35	8.7+/-0.48	0.52	no
Apgar 5 minutos	9.5+/- 0.75	9.7+/-0.44	0.37	no
ph	7.29+/- 0.08	7.33+/-0.04	0.44	no
PO2 (mmHg)	17.9+/-7.8	26.4+/-8.3	0.14	no
PCO2 (mmHg)	53.2+/-26.9	47.4+/-13.4	0.70	no
HCO3 (mmol/L)	27.8+/-9.1	25.8+/-6.9	0.72	no
EB (mmol/L)	-3.18+/-8.1	-0.62+/-2.98	0.53	no

Tabla VII- Efectos colaterales de las drogas en las madres

	Clonidina	Labetalol	p	p<0.05	RR
Diuresis Horaria (ml/h)	138.9 +/- 13,3	110.5+/- 14,5	0.17	no	-
F.Respiratoria	13.6 +/-0.33	13.9 +/- 0.57	0.62	no	-
F.Cardíaca	86+/-0.46	84.1 +/- 0.93	0.08	no	-
Cefalea	4/13	1/17	0.13	no	2.2 CI 95% (1.12-4.39)
Aumento enz. hepáticas	1/13	1/17	1	no	1.16 CI 95% (0.27-4.97)
Sedación	1/13	0	0	no	0
Temblores	0	0	0	no	0