

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS  
EN PREECLAMPSIA SEVERA**

**KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA**

**Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

**Abril 2018**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.078.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Katine Damaya Cardona Arreaga**

Registro Académico No.: **200530914**

Ha presentado, para su **EXAMEN PÚBLICO DE TESIS**, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de **TESIS HIDRALAZINA EN INFUSION VERSUS EN BOLUS EN PREECLAMPSIA SEVERA**

Que fue asesorado: **Dr. Jesen Avishai Hernández Sí MSc.**

Y revisado por: **Dr. Julio César Fuentes Merida MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2018**

Guatemala, 9 de abril de 2018



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Quetzaltenango, 11 de enero de 2018

**Doctor**  
**Julio Cesar Fuentes Mérida**  
**Coordinador Específico**  
**Escuela Estudios de Postgrado**  
**Hospital Regional de Occidente**  
**Presente**

Respetable Dr. Fuentes:

Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA** Carne 200530914 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula: **"HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS EN PREECLAMPSIA SEVERA"**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Cardona Arreaga, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

*"Id y Enseñad a Todos"*

  
**Dr. Jesen Avishai Hernández SÍ MSc.**  
**Asesor de Tesis**  
**Escuela de Estudios de Post Grado**  
**Hospital Regional de Occidente**

Querzaltenango, 11 de enero de 2018

Doctor  
Jesen Avishaí Hernández SÍ  
Docente Responsable  
Maestría En Ginecología y Obstetricia  
Hospital Regional de Occidente  
Presente

Respetable Dr. Hernández:

Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA** Carne 200530914 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula: **"HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS EN PREECLAMPSIA SEVERA"**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Cardona Arreaga, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

*"Id y Enseñad a Todos"*

  
Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.  
Revisor de Tesis  
Escuela de Estudios de Post Grado  
Hospital Regional de Occidente



A: Dr. Jesen Avishai hernandez Si, MSc.  
Docente responsable  
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 26 de Enero 2018

Fecha de dictamen: 30 de Enero 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA

Titulo

HIDRALAZINA EN INFUSION VERSUS EN BOLUS EN PRECLAMPSIA SEVERA

**Sugerencias de la revisión:**

- Autorizar examen privado.

  
Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	01
II.	ANTECEDENTES	03
	2.1 Definición	03
	2.2 Epidemiología	03
	2.3 Fisiopatología	04
	2.4 Criterios de preclampsia severa	07
	2.5 Medición de la presión arterial	07
	2.6 Objetivos de tratamiento de la preclampsia severa	08
	2.7 Hidralazina	09
III.	OBJETIVOS	
	3.1 General	18
	3.2 Específicos	18
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
V.	RESULTADOS	23
VI.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
	6.1 Conclusiones	29
VII.	PROPUESTA DE PLAN DE ACCIÓN	30
VIII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	31
IX.	ANEXOS	34

## RESUMEN

### HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS EN PRECLAMPSIA SEVERA.

AUTOR: KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA.

**ANTECEDENTES:** Los trastornos hipertensivos del embarazo son causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos. Según datos del 2010 se presentan alrededor de 287.000 muertes maternas en todo el mundo como consecuencia de las complicaciones derivadas de la preeclampsia [12,13,14]. La mayoría de las muertes causadas se pueden evitar prestando asistencia oportuna y eficaz. Optimizar la asistencia sanitaria para prevenir y tratar los trastornos hipertensivos en las mujeres representa un paso necesario para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, entre los cuales tenemos el uso de antihipertensivos entre los cuales se encuentra la hidralazina [10].

**OBJETIVO:** Establecer la técnica de administración parenteral (bolus-infusión) de elección para el uso de hidralazina en preclampsia severa.

**METODOS:** Se realizó un estudio Prospectivo-descriptivo-comparativo, donde se incluyeron a 43 pacientes con diagnóstico de preclampsia severa manejadas con hidralazina, que fueron ingresadas a Unidad de Cuidados Obstétricos del Hospital Regional de Occidente, durante el año 2015.

**RESULTADOS:** Durante el año 2015, se encontraron 43 casos de pacientes con diagnóstico de preclampsia severa que fueron ingresadas al servicio de Unidad de Cuidados Obstétricos y fueron manejadas con hidralazina, encontrándose que en 19 casos se utilizó hidralazina en infusión y en 24 casos en bolus. Se determinó que la hidralazina en infusión presentaba a partir de los 30 minutos después de su administración, mayor disminución de la presión arterial que la administrada en bolus, y en los primeros 30 minutos no existió diferencia alguna. Se estableció que la hidralazina en infusión presentó menores efectos adversos tanto en la vida de la paciente como en la del feto.

**CONCLUSIONES:** La hidralazina en infusión presentó mayor descenso de la presión arterial y además se documentó menores efectos adversos tanto a nivel materno como fetal.

**PALABRAS CLAVE:** hidralazina, en infusión, en bolus, preclampsia severa.

University of San Carlos of Guatemala  
Faculty of Medical Sciences  
Postgraduate School  
Master in Gynecology and Obstetrics

## SUMMARY

### HYDRALAZINE IN INFUSION VERSUS IN BOLUS IN SEVERE PRECLAMPSIA.

AUTHOR: KATINE DAMAYA CARDONA ARREAGA.

**BACKGROUND:** Hypertensive disorders of pregnancy are an important cause of severe morbidity, chronic disability and death among mothers, fetuses and newborns. According to data from 2010, there are around 287,000 maternal deaths worldwide due to the complications of preeclampsia [12,13,14]. Most deaths can be avoided by providing timely and effective assistance. Optimizing health care to prevent and treat hypertensive disorders in women represents a necessary step towards meeting the Millennium Development Goals, among which we have the use of antihypertensive drugs including hydralazine [10].

**OBJECTIVE:** To establish the technique of parenteral administration (bolus-infusion) of choice for the use of hydralazine in severe preclampsia.

**METHODS:** A Prospective-descriptive-comparative study was conducted, which included 43 patients diagnosed with severe preclampsia managed with hydralazine, who were admitted to the Obstetric Care Unit of the Regional Hospital of the West, during the year 2015.

**RESULTS:** During the period 2015, there were 43 cases of patients diagnosed with severe preeclampsia who were admitted to the obstetric care unit service and were treated with hydralazine, found in 19 cases of infused hydralazine and in 24 cases in bolus. It was determined that infused hydralazine presented, after 30 minutes after administration, a greater reduction of the arterial pressure than that administered in bolus, and in the first 30 minutes no difference existed. It was established that infused hydralazine had lower adverse effects both in the life of the patient and in the fetus.

**CONCLUSIONS:** Infused hydralazine presented a greater decrease in blood pressure and, in addition, lower adverse effects were documented both at the maternal and fetal levels.

**KEY WORDS:** hydralazine, infusion, bolus, severe preclampsia.

## I. INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos del embarazo son causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos. En África y Asia, casi una décima parte de las defunciones maternas están relacionadas con estos trastornos; en América Latina, una cuarta parte de las muertes maternas se relacionan con esas complicaciones [10].

En Guatemala existen muchas deficiencias económicas, políticas, sociales y culturales que afectan la atención en salud, contribuyendo al subdesarrollo del país. Uno de los impactos importantes de este subdesarrollo recae en la salud materno-infantil, un desequilibrio por muerte materna genera un impacto en el aspecto socioeconómico y calidad de vida de los guatemaltecos [11].

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en mayo de 2012 cada día mueren 800 mujeres por causas prevenibles relacionadas con el embarazo y el parto; correspondiendo un 99% de la mortalidad materna a los países en desarrollo, siendo mayor en zonas rurales y comunidades pobres [10].

En la actualidad, los trastornos hipertensivos del embarazo son causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos. Según datos del 2010 se presentan alrededor de 287.000 muertes maternas en todo el mundo como consecuencia de las complicaciones derivadas de la preeclampsia [12,13,14]. La mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia y la eclampsia se pueden evitar prestando asistencia oportuna y eficaz [10].

La implementación de cualquier evidencia depende de los conocimientos y creencias, así como la cultura institucional. Fuerte recomendaciones deben incorporarse en la práctica clínica. En entornos con recursos suficientes, casi todas las muertes maternas relacionadas con la preeclampsia implican una atención deficiente [18]. Optimizar la asistencia sanitaria para prevenir y tratar los trastornos hipertensivos en las mujeres representa un paso necesario para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, entre los cuales tenemos el uso de antihipertensivos [10].

En el Hospital Regional de Occidente se ha observado un alto índice de gestantes con trastornos hipertensivos, entre estos, pacientes con preeclampsia severa en donde es

necesario el uso de antihipertensivos de emergencia. La hidralazina es un vasodilatador periférico, antihipertensivo de elección en casos de emergencias hipertensivas, que estabiliza la presión arterial llevándola a metas establecidas, evitando complicaciones materno-fetales y disminución del número de cesáreas por esta indicación.

Además se ha observado que en el Hospital Regional de Occidente, la administración de hidralazina en bolus ha tenido efectos secundarios, por lo que se ha administrado la hidralazina en infusión, pero aún no tenemos estudios internos que indiquen cuál de las dos técnicas es la de elección.

Por lo que se planteó este estudio para conocer cuál es la técnica de elección para la administración de hidralazina (infusión-bolus), en pacientes con preclampsia severa. Así como determinar cuál de las dos vías posee más efectos secundarios tanto a nivel materno como a nivel fetal. Se concluyó que la hidralazina en infusión ofrece mejores resultados para disminuir la presión arterial a partir de los 30 minutos, ya que su administración es constante y que además ofrece presentar menos resultados adversos que el uso de hidralazina en bolus.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 DEFINICIÓN

La preeclampsia es un desorden multisistémico que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo, que conlleva cambios patológicos principalmente isquémicos, que afectan diversos órganos como placenta, riñón, hígado, cerebro, entre otros. De las complicaciones graves del embarazo es la más común y temida, por lo que se debe diagnosticar y tratar rápidamente, ya que en casos severos pone en peligro la vida de la madre y el feto [1,2,19].

En 2013, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos retira la proteinuria como criterio esencial para el diagnóstico de preeclampsia, eliminaron proteinuria masiva (5 gramos / 24 horas) y la restricción del crecimiento fetal como características de una enfermedad grave. [1,2,3]

### 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los desórdenes hipertensivos se encuentran entre las complicaciones médicas más comunes del embarazo, con una incidencia reportada entre el 5 y el 10 por ciento de todas las embarazadas. La incidencia varía entre hospitales, regiones y países [1,5]. La hipertensión en el embarazo es una entidad frecuente, con una prevalencia, en Estados Unidos, entre un 6 y 12% (Bateman et al. 2012) y, en el Reino Unido, entre un 5 y 6% (James & Nelson-Piercy, 2004).

La pre-eclampsia, se presenta entre un 5 y 8%, de todos los embarazos en países desarrollados y, un 10%, en regiones en vía de desarrollo (Hauth et al. 2000). Ocurre en mujeres nulíparas, entre un 6 y 17%, frente a la múltipara, que es de 2 y 4% (Bryant et al. 2005) y, en mayor porcentaje, en raza negra más que en blanca (Boucoiran et al. 2013); es más frecuente en embarazos gemelares, 15-20% (Leeman & Fontaine, 2008) y un 25%, cursan con nefropatía crónica (Vest & Cho, 2014), [4].

Los trastornos hipertensivos complican del 5-10% de todos los embarazos y constituyen una de las principales enfermedades de la tríada letal del embarazo, junto con la hemorragia y la infección; que por lo tanto, contribuyen en buena medida a las tasas de

morbilidad y mortalidad maternas. En el caso de la hipertensión, el síndrome de preeclampsia, ya sea solo o agregada a la hipertensión crónica, es el más peligroso. Hay numerosas causas directas e indirectas de muerte durante el embarazo, el parto y el puerperio.

A nivel mundial, aproximadamente un 80% de las muertes maternas son debidas a causas directas. Las cuatro causas principales son las hemorragias intensas (generalmente puerperales), las infecciones (septicemia en la mayoría de los casos), los trastornos hipertensivos del embarazo (generalmente la eclampsia) y el parto obstruido. Las complicaciones del aborto peligroso son la causa de un 13% de esas muertes. Entre las causas indirectas (20%) se encuentran enfermedades que complican el embarazo o son agravadas por él, como el paludismo, la anemia, el VIH/SIDA o las enfermedades cardiovasculares.

En el año 2011, la principal causa de mortalidad materna recae sobre las Causas Obstétricas Directas que agrupan los códigos de causa O00-O94 con un total de 165 defunciones, alcanzando un porcentaje total de 68,46% y una razón de mortalidad de 71,81.

Las causas Obstétricas Indirectas que agrupan los códigos de causa O98-O99, con 54 defunciones es la segunda causa de muerte materna alcanzando un porcentaje de 22,41% y una razón de mortalidad de 23,50.

Las causas de muerte obstétrica no especificada con código O95 se muestran aisladas de las causas directas e indirectas por su característica obstétrica desconocida con un total de 22 defunciones.

### **2.3 FISIOPATOLOGÍA**

Durante muchos años se ha considerado a esta patología como la enfermedad de las teorías, esto porque las múltiples hipótesis no lograban explicar el cuadro en su totalidad. Básicamente se caracteriza por presentar vasoconstricción periférica y disminución de la elasticidad arterial [30]. Sin embargo, actualmente se ha propuesto una estructura fisiopatológica compuesta por 2 etapas [6]:

2.3.1 Primera etapa o de Injuria Placentaria:Ocurre durante las 20 primeras semanas de gestación, en la cual se produciría el fenómeno de placentación anómala. En este proceso se produce una invasión defectuosa del trofoblasto extravelositario, por lo cual las arterias espirales no experimentarían los cambios específicos del embarazo, esto es no habría reemplazo de las capas endoteliales y media por trofoblasto invasor, pérdida de elasticidad de la pared y del control vasomotor. De esta manera, el lecho vascular placenta-rio no se transforma en territorio de baja resistencia, permaneciendo en un territorio de alta resistencia al flujo sanguíneo.

Esto finalmente se traduce en un estado de vasoespasmo e isquemia local, lo que determina hipoxia y daño placentario. La anormal placentación produce disminución de la perfusión uteroplacentaria y en consecuencia retardo del crecimiento intrauterino. La disminución de la concentración de renina y aldosterona determina una disminución de la retención de sodio y agua, con la consecuente hipovolemia.

La disminución de la concentración de prostaciclina periférica así como el aumento del tromboxano plaquetario y placentario producen, por una parte vasoconstricción y por ende hipertensión arterial; y por otra parte aumento de la agregación plaquetaria, con la consecuente trombosis y trombocitopenia [6].

2.3.2 Segunda etapa o de Disfunción Endotelial e Inflamación Sistémica:

El daño endotelial tiene tres efectos directos:

- a). Aumento de la agregación plaquetaria y trombocitopenia;
- b). Vasoconstricción e hipertensión arterial;
- c). Aumento de la permeabilidad vascular y edema.

Finalmente, la coagulación intravascular diseminada y los depósitos de fibrina producen: Daño renal con proteinuria e insuficiencia renal aguda; Daño hepático, desarrollándose el síndrome HELLP; Daño placentario, con retardo del crecimiento intrauterino y Daño cerebral, desarrollándose eclampsia.

En el embarazo normal, la invasión decidual a cargo de las vellosidades trofoblásticas altera las arterias espiraladas, en las cuales la capa muscular y elástica es reemplazada por fibrina y citotrofoblasto, convirtiendo a estos vasos en conductos gruesos y tortuosos que aumentan la irrigación placentaria.

Este proceso ocurre entre la décima y décimo segunda semana de gestación. Más tarde, los cambios se extienden a los vasos miometriales hasta llegar a la porción radial de las arterias uterinas, respetando el sector basal. Esta segunda etapa de invasión trofoblástica se produce entre la 14ª y la 20ª semana de gestación.

En la hipertensión inducida por el embarazo, esas modificaciones están restringidas al segmento decidual de las arterias espiraladas, mientras que el segmento miometrial de las mismas conserva las fibras elásticas y musculares, debido a la inhibición de la segunda etapa de la onda de migración endovascular del trofoblasto. Así, las arterias espiraladas miometriales conservan su capacidad de respuesta contráctil ante estímulos humorales o nerviosos (aumento de la resistencia, alta presión y baja flujo con disminución de la perfusión uteroplacentaria).

Estos cambios patológicos pueden restringir el flujo sanguíneo requerido por la unidad uteroplacentaria en los estadios más avanzados del embarazo, implicando un aporte fijo que no responde a las demandas, con la consecuente isquemia.

El tromboxano A<sub>2</sub>, producido por las plaquetas y el trofoblasto, es un potente vasoconstrictor y favorece la agregación plaquetaria. De esta manera ambas sustancias tienen efectos opuestos y participan en la regulación del tono vascular y el flujo sanguíneo. La prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> son usualmente cuantificados midiendo la concentración de sus metabolitos estables, el 6 keto Pg. F1 alfa y el Tx B<sub>2</sub>, respectivamente.

En la preeclampsia hay un desbalance en la producción y/o catabolismo de la prostaciclina y el tromboxano, a favor de éste último, siendo responsable de los cambios fisiopatológicos, manifestados por el aumento de la resistencia vascular, reducción del flujo sanguíneo y determinar en última instancia, el aumento de la presión arterial. El vasoespasmo es difuso y a menudo intenso, que puede ser observado en los lechos ungueales, retina y arterias coronarias [6].

## 2.4 CRITERIOS DE LA PRECLAMPSIA SEVERA

Se acordó eliminar la dependencia de la proteinuria para establecer un diagnóstico de preeclampsia; este criterio había sido establecido y se mantuvo siempre para afirmar la existencia de la entidad [2,3].

En ausencia de la proteinuria es suficiente con la presencia de [2,3, 28]:

1. Presión arterial  $\geq 160$  la sistólica y  $\geq 110$  diastólica.
2. Conteo de plaquetas  $< 100,000$
3. Elevación de las transaminasas al doble de sus valores normales.
4. Aumento de la creatinina sérica a partir de 1.2 mg/dl o el doble de su valor normal de medida en sangre, en ausencia de enfermedad renal -- los valores normales de creatinina en el embarazo son de 0,8 mg/% (70,72 mmol/L) --.
5. Edema pulmonar.
6. Síntomas premonitorios (alteraciones visuales, cerebrales y epigastralgia).

## 2.5 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Recomendaciones[15,22,24]:

- ✓ La presión arterial debe medirse con la paciente sentada con el brazo a nivel del corazón (II 2A, bajo / fuerte).
- ✓ El manguito debe tener un tamaño apropiado (es decir, longitud de 1,5 veces la circunferencia del brazo) (II-2A;Bajo / fuerte).
- ✓ Se utilizará la fase V de Korotkoff para designar la presión arterial (I-A, Moderado / Fuerte).
- ✓ Si la Presión arterial es consistentemente más alta en un brazo, los valores más altos deben utilizarse para todas las medidas (III-B, muy bajo / débil).

- ✓ La presión arterial se puede medir utilizando un esfigmomanómetro de mercurio, un dispositivo anerode calibrado, o un dispositivo de presión arterial que ha sido validada para su uso en preeclampsia (II-2A, bajo / fuerte).
- ✓ En el entorno a clinica, cuando la elevación de la PA no es grave y la preeclampsia no se sospecha, ya sea o con monitoreo un MAPEO, es útil para con firmar una presión arterial persistentemente elevada (II-2C; Muy baja / débil).
- ✓ Debe garantizar que los pacientes cuenten con una formación adecuada en la medición de su PA e interpretación de las lecturas (III-C, Muy bajo / Fuerte).
- ✓ La exactitud de todos los dispositivos de medición de la presión arterial los hospitales o en la clinica deben ser verificados regularmente contra un dispositivo calibrado (II-3C, muy bajo / fuerte).
- ✓ Aunque la medición clínica de la PA seguirá siendo útil para la detección y el tratamiento de la hipertensión sospechosa y verdadera, la monitorización de las APA (MAPEO) proporciona un valor añadido considerable para un diagnóstico preciso y la atención óptima en la hipertensión no complicada, así como para los pacientes con riesgo moderado o grave de accidente cerebrovascular [23,25] .

## **2.6 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LA PRECLAMPSIA SEVERA**

- Evaluar la oportunidad de efectuar el parto lo antes posible, de acuerdo con la condición fetal, dado que la enfermedad se resuelve con la finalización del embarazo.
- Controlar la hipertensión arterial.
- Prevenir las convulsiones.
- Tratar la repercusión de la hipertensión arterial sobre órganos blancos: isquemia y hemorragia cerebral, necrosis centrolobulillar hepática, glomeruloendoteliosis, necrosis subendocárdica. La terminación del embarazo es en ultimas el tratamiento curativo de la preeclampsia; no obstante, el objetivo final es prolongar la gestación lo suficiente como para alcanzar la madurez fetal sin que peligre la vida materna, fetal o neonatal.

## 2.7 HIDRALAZINA

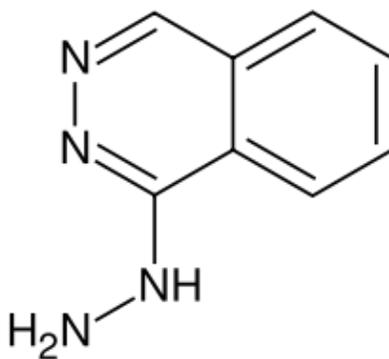
### 2.7.1 Historia de la hidralazina, (uso general, uso en obstetricia)

La hidralazina (1-hidrazinoptalacina) fue uno de los primeros fármacos antihipertensivos disponibles por vía oral en E.U., sin embargo en sus inicios fue escasamente utilizada por la frecuente aparición de taquicardia y taquifilaxia. Con una mejor comprensión de la respuesta cardiovascular compensatoria que acompaña al uso de vasodilatadores arteriolas, la hidralazina se combinó con agentes simpaticolíticos y diuréticos logrando así un mayor éxito terapéutico.

Sin embargo su papel en el tratamiento de la hipertensión ha disminuido de forma muy importante con la introducción de nuevos fármacos antihipertensivos, hoy en día encuentra su mayor aplicación en el manejo de los estados hipertensivos asociados al embarazo [8].

### 2.7.2 Estructura química:

La estructura química de la hidralazina es la siguiente:



### 2.7.3 Mecanismo de acción:

La hidralazina es un vasodilatador arterio-selectivo, disminuye resistencia vascular periférica, aumenta la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco con aumento del flujo coronario, renal, cerebral, asplácico y útero placentario, de primera línea para crisis hipertensivas en el embarazo y postparto [26].Relajadirectamente el músculo liso arteriolar.

Los mecanismos moleculares subyacentes a este efecto no son aún claros, pero parecen involucrar un descenso de las concentraciones de calcio libre intracelular. Aunque un gran número de funciones en las vías de señalización intracelular son modificadas por la hidralazina, los blancos moleculares precisos por los que la hidralazina favorece la dilatación arteriolar permanecen inciertos. Existe evidencia que sugiere que la hidralazina inhibe la liberación de Calcio inducida por IP3 a partir de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico) en las arterias, lo que conduce a contracción disminuida [8].

Relaja los vasos sanguíneos arteriales incluso después de remover la capa de células endoteliales, lo que implica que actúa directamente sobre el músculo liso vascular. Existe cada vez más evidencia de que la hidralazina actúa en un sitio intracelular para ocasionar relajación. No actúa elevando los niveles de nucleótidos cíclicos del músculo liso, y su efectividad para inhibir la vasoconstricción mediada por fenilefrina no es afectada al remover el Ca extracelular.

La hidralazina inhibe las contracciones mediadas por cafeína, la cual estimula directamente la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico, y sus efectos sobre los vasos sanguíneos contraídos con fenilefrina son suprimidos en condiciones de depleción de los depósitos de calcio intracelular [8].

Por lo tanto el sitio más probable de acción de la hidralazina es el retículo sarcoplásmico, a través del cual ocasiona una caída del calcio intracelular disponible para la contracción. De acuerdo con esto se ha demostrado en modelos animales (hurón) que la hidralazina disminuye la concentración intracelular de calcio sin afectar la relación existente entre la concentración de calcio y la generación de fuerza de contracción.

Se ha propuesto que la hidralazina inhibe la liberación de calcio intracelular evocada por Inositol 1, 4, 5 trifosfato (IP3), dado que retuvo su efecto intacto contra las contracciones provocadas con fenilefrina en medios depletados de Ca extracelular, cuando se aplicó en presencia de depósitos de Ca previamente llenos [8].

Más aún, las contracciones evocadas por fenilefrina fueron más susceptibles de inhibición por hidralazina que aquellas ocasionadas por cafeína. En el estudio de Ellershaw y Gurney, el grupo encontró que la hidralazina era igualmente efectiva en la relajación de la arteria aorta y la pulmonar del conejo. Ellos encontraron que la hidralazina era efectiva incluso en

bajas concentraciones molares, hasta 1-2  $\mu\text{M}$ , que son alcanzadas en suero humano después de una sola dosis de 25 mg, la hidralazina a esta concentración inhibió la contracción mediada por fenilefrina e IP3 hasta en un 10-30%, sugiriendo que estas acciones contribuyen en su actividad antihipertensiva.

Tanto en la arteriapulmonar como en la aorta, la EC50 de la hidralazina fue alrededor de 20  $\mu\text{M}$ , y una máxima relajación de la contracción inducida por fenilefrina se observó a 200  $\mu\text{M}$ , y su efecto relajante no requirió de la presencia de endotelio. Sus resultados demostraron que el efecto relajante de la hidralazina no requiere de una membrana celular intacta, sino que es mediado por un efecto relajante del endotelio, lo cual es consistente con afirmaciones previas que sugieren que la hidralazina tiene un sitio de acción intracelular, y con reportes que refieren que las células de músculo liso endovascular tienden a acumular hidralazina tritada en depósitos intracelulares [8].

Existe suficiente evidencia que afirma que el sitio principal de acción de la hidralazina es el retículo sarcoplásmico: el hallazgo de que es igualmente efectiva para inhibir la respuesta contráctil tónica y fásica de la fenilefrina, su efectividad en ausencia de Calcio extracelular, su ausencia de efecto en contracciones estimuladas por influjo de Ca, y la pérdida de su efectividad cuando los depósitos intracelulares de Ca han sido previamente depletados farmacológicamente [8].

La relajación debe depender de la concentración del Ca intracelular porque el efecto de la hidralazina no interfiere con la capacidad del calcio de ocasionar contracción en vasos permeabilizados, tampoco afecta la respuesta de la arteria renal a la estimulación con Calcio-calmodulina y ATP, o a la relación Ca intracelular/fuerza de contracción en la aorta del hurón [8].

Más aún, la hidralazina reduce la elevación en la concentración de Calcio intracelular evocada por cafeína en células de músculo liso en el mismo rango de concentración en el que inhibió las contracciones inducidas por cafeína y fenilefrina de vasos intactos y permeabilizados [8].

Se cree que las contracciones fásicas activadas por fenilefrina resultan de la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico dependiente de IP3. Dado que la hidralazina inhibió las respuestas tanto a la cafeína como al IP3, su habilidad para inhibir el tono inducido por

fenilefrina se debe muy probablemente a la disminución de la efectividad del IP3 para inducir la liberación de calcio intracelular, más que a la alteración de la síntesis de IP3. La mayor capacidad de la hidralazina para bloquear la respuesta de vasos permeabilizados al IP3 comparado a la respuesta por cafeína sugiere que actúa en el proceso de liberación, no en la estimulación del acúmulo de calcio en los depósitos [8].

Esta conclusión está apoyada por el mantenimiento de la efectividad de la hidralazina al inhibir las contracciones estimuladas por fenilefrina en medios libres de calcio cuando se aplica en presencia de depósitos de calcio llenos.

Por lo tanto, los resultados sugieren que la hidralazina interactúa de forma fundamental con el receptor de IP3, pero que esta acción es reforzada por interacciones de menor eficacia con el canal CICR, (Caffeine sensitive, Calcium activated Calcium Release, por sus siglas en inglés). No es inusual que los agentes que interactúan en uno de esos canales también tengan afinidad por el otro [8].

La inhibición de los canales de liberación de calcio puede explicar todos los efectos de la hidralazina. Por ejemplo, basados en la evidencia de que la liberación espontánea de calcio vía canales CICR contribuye a la concentración de calcio intracelular basal, y al tono vascular basal, la inhibición del CICR por la hidralazina podría dar cuenta de la disminución de calcio intracelular en reposo observada en células de músculo liso aisladas.

Esto también podría explicar la lentificación en el aumento de la tensión activada por calcio en vasos permeabilizados. El efecto de la hidralazina es inhibido por la ionomicina que ocasiona alteración funcional del retículo sarcoplásmico [8].

También existe evidencia de que la hidralazina promueve la dilatación arterial al estimular la apertura de canales de potasio de alta conductancia activados por Calcio. Ocasiona disminución de la resistencia vascular de manera preferente a nivel coronario, cerebral y renal, con menor efecto a nivel cutáneo y muscular.

Los canales de potasio de alta conductancia activados por calcio son activados por la elevación del calcio intracelular, y por la despolarización de la membrana, y podrían servir como mecanismo de retroalimentación negativa para controlar el grado de despolarización de membrana y vasoconstricción. Bang et, concluyen que la apertura de estos canales de

potasio de alta conductancia es uno de los mecanismos a través de los cuales actúa la hidralazina [8].

La hidralazina induce la transcripción rápida y transitoria del factor inducible por la hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) y algunos blancos moleculares del HIF en las células de músculo liso vascular, tales como la endotelina-1, adrenomedulina, haem-oxigenasa 1 y factor de crecimiento endotelial vascular, también estimula la proliferación endotelial específica. La hidralazina activa la vía del Factor Inducible por Hipoxia mediante la inhibición de la actividad de PHD, (enzimas del dominio polihidroxilasa) e inicia un fenotipo proangiogénico [8].

Como se mencionó previamente en la sección de fisiopatología de la preeclampsia, es conocido el papel de la vía del HIF en la placentación anómala, con lo que concluimos que en la vasoconstricción encontrada en la preeclampsia los factores angiogénicos y su inhibición son un blanco molecular de gran trascendencia para el desarrollo de nuevas terapéuticas [8].

Además se ha encontrado que la hidralazina induce desmetilación del DNA, este efecto tiene un importante efecto adverso en la clínica: el desarrollo potencial de un síndrome similar al lupus, inducido farmacológicamente, que es dosis dependiente y potencialmente reversible [8].

Este fármaco no ocasiona relajación venosa. La vasodilatación inducida por la hidralazina esta asociada con una estimulación poderosa del sistema nervioso simpático, probablemente debida a reflejos mediados por barorreceptor, que resultan en incrementos en la frecuencia cardiaca y contractilidad, incremento en la actividad de renina plasmática y retención hídrica; todos esos efectos tienden a contrarrestar los efectos antihipertensivos de la hidralazina [8].

La mayoría de los efectos de la hidralazina están confinados al sistema cardiovascular, la disminución de la presión arterial después de la administración de hidralazina está asociado con una disminución selectiva de la resistencia vascular coronaria, cerebral y renal, con menor efecto cutáneo y muscular, debido a la dilatación preferente en las arteriolas sobre las venas, la hipotensión postural no es un problema común, la hidralazina disminuye la presión arterial de forma equivalente en la posición supina y de pié.

#### 2.7.4 Farmacocinética:

2.7.4.1 *Dosis:* Mujeres adultas y adolescentes: En bolus: inicialmente 5 en forma de un bolo. Repetir según sea necesario cada 20—30 minutos hasta un máximo de 4 dosis, hasta conseguir una presión arterial diastólica de 90—100 mmHg [8, 29]. En infusión: 3-7 mg/h.

2.7.4.2 *Vía de administración:* La hidralazina se administra por vía oral y parenteral. Aunque la absorción intestinal del fármaco es casi completa, la biodisponibilidad oral es mucho más baja de la obtenida después de la administración parenteral debido a una extensa metabolización de primer paso. Además, la biodisponibilidad oral depende del "status acetilador" del paciente. En efecto, la población en general se puede clasificar según su fenotipo acetilador en "acetiladores lentos" que suponen un 50% de la población y en "acetiladores rápidos" que constituyen el 30% [8].

Los alimentos aumentan la absorción gastrointestinal de la hidralazina, pero también aumentan el metabolismo intravascular del fármaco, por lo que ocasionalmente, la administración de hidralazina con las comidas resulta en una menor eficacia de la prevista. Se ha recomendado que la ingesta del fármaco se lleve a cabo a una hora fija, siempre la misma, antes o después de la comida [8].

Los efectos hipotensores se manifiestan a los 20-30 minutos de la administración oral, a los 5-20 minutos de la administración intravenosa y a los 10-30 minutos de la administración intramuscular. La hidralazina se distribuye ampliamente por todo el organismo, mostrando una mayor afinidad hacia las paredes arteriolares.

Este fármaco atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Tanto el fármaco nativo como sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces. La semi-vida de eliminación en pacientes normales es de 3 a 7 horas, pero aumenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal [8].

#### 2.7.5 Eventos adversos maternos:

La hidralazina se metaboliza por acetilación, por lo que las variaciones interindividuales de las concentraciones plasmáticas son elevadas según se trate de acetiladores lentos o acetiladores rápidos.

Es difícil establecer regímenes de tratamiento en pacientes con lupus eritematoso preexistente: la hidralazina ha sido administrada sin problemas a este tipo de enfermos sin exacerbación de los síntomas de la enfermedad subyacente, por lo que se ha sugerido que el mecanismo inductor del lupus por la hidralazina podría ser diferente del lupus tradicional. No obstante, se recomienda precaución si se administra hidralazina a enfermos con lupus, y si se comprobase una exacerbación de los síntomas, el fármaco debe ser inmediatamente discontinuado [8].

La hidralazina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria debido a que la taquicardia refleja aumenta el consumo de oxígeno y puede agravar una angina o una isquemia. En algunos de estos pacientes la administración de hidralazina puede desencadenar un infarto de miocardio.

También se debe utilizar este fármaco con precaución en pacientes con aneurisma de aorta. Además, la hidralazina está contraindicada en pacientes con enfermedades reumáticas de la válvula mitral, debido a que el fármaco puede aumentar la presión en la arteria pulmonar [8].

No se recomienda la utilización de la hidralazina en el fallo cardíaco congestivo aunque este fármaco se ha utilizado en pacientes con grave disfunción del ventrículo izquierdo [8,9].

#### 2.7.6 Eventos adversos neonatales:

La hidralazina, cuando es administrada en bolos intravenosos, se ha relacionado con diversas alteraciones fetales y neonatales, secundarias principalmente a la disminución súbita del flujo uteroplacentario, a consecuencia de la disminución de las resistencias arteriolares periféricas, y en conjunción con el estado de hipoperfusión crónica característica de la preeclampsia severa, que se acompaña generalmente de una placentación deficiente, con una invasión trofoblástica anómala, y la presencia de hipoxemia crónica parcialmente compensada, a menudo acompañada de restricción del crecimiento intrauterino.

Es por esto que la disminución súbita de la tensión arterial en el lecho arterial materno se ha asociado a la presentación de alteraciones tanto en la flujometría fetal como en el perfil biofísico y el trazado cardiotocográfico, observándose un aumento en la frecuencia de desaceleraciones tardías, disminución en la variabilidad a corto y largo plazo, así como disminución en la frecuencia de aceleraciones espontáneas [8].

También se ha observado en hijos de pacientes con preeclampsia severa manejada con bolos de hidralazina una mayor incidencia de Apgar bajo al nacimiento, comparado con pacientes manejadas con hidralazina por vía oral, y disminución de la tensión arterial mucho más gradual.

En este momento es desconocido el impacto que ejerce la hidralazina en bolos sobre el neurodesarrollo del neonato a largo plazo, así mismo se desconoce si la hidralazina en bolos intravenosos ocasiona un aumento significativo en la tasa de admisión de los neonatos a unidades de cuidados intensivos neonatales [8,9].

#### 2.7.7 Contraindicaciones [20]:

- ✓ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ✓ Taquicardia intensa.
- ✓ Aneurisma aórtico disecante.
- ✓ Insuficiencia cardíaca con gasto alto (tirotoxicosis).
- ✓ Insuficiencia cardíaca derecha aislada (cor pulmonale).
- ✓ Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción mecánica (como estenosis mitral o aórtica o pericarditis constrictiva).
- ✓ Enfermedades reumáticas de la válvula mitral.
- ✓ Lupus eritematoso sistémico idiopático y desórdenes relacionados.
- ✓ Porfiria.
- ✓ Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, contraindicada la administración en caso de ulcus.

#### 2.7.8 Precauciones [20]:

- ✓ Pacientes con cardiopatías isquémicas, ya que puede aumentar el riesgo de angina de pecho.
- ✓ Pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se les administra hidralazina. Monitorización constante de la presión arterial y en caso de suspender el tratamiento, hacerlo de manera gradual.
- ✓ Pacientes con enfermedades cerebrovasculares.
- ✓ Vigilar el cuadro hemático y la determinación de anticuerpos antinucleares en intervalos de 6 meses en tratamientos prolongados de más de 6 meses con dosis

altas (superiores a 100 mg/día), por riesgo de desarrollo de anticuerpos antinucleares y un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

- ✓ En caso de intervención quirúrgica con anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado tiene capacidad hipotensora.

#### 2.7.9 Interacciones Farmacológicas [20]:

- ✓ Fármacos cuyo uso simultáneo puede potenciar el efecto hipotensor: agentes antihipertensivos, diazóxido, agentes hipotensores, pentoxifilina, análogos de la prostaciclina, IMAO, metilfenidato, relajantes musculares (baclofén y tizonidina), alcohol.
- ✓ Fármacos que pueden disminuir su efecto antihipertensivo: AINEs, corticosteroides.
- ✓ Betabloqueantes (metoprolol, oxpenlolol, propanolol): posible aumento de la biodisponibilidad oral del betabloqueante con aumento del riesgo de toxicidad.
- ✓ Contraindicado el uso concomitante: - Amifostina: espaciar 24 horas después de la suspensión de hidralazina.

#### 2.7.10 Categoría de la Hidralazina por la Administración de Medicamentos y Alimentos "FDA" [21]:

##### *2.7.10.1 Embarazo:*

Categoría C de la FDA. La hidralazina es teratógena (paladar hendido y malformaciones en los huesos faciales y craneales) en ratones y posiblemente en conejos, pero no en ratas. En humanos se han dado casos aislados de trombocitopenia y sangrado en recién nacidos de madres que tomaban hidralazina durante el tercer trimestre.

Se considera de uso seguro durante la gestación, aunque no es el fármaco de elección en hipertensión crónica. Se considera como tratamiento de primera línea en hipertensión asociada a preeclampsia y toxemia del embarazo.

##### *2.7.10.2 Lactancia:*

Respecto a la seguridad en la lactancia es catalogado como de riesgo muy bajo (nivel 0), su excreción por la leche es clínicamente no significativa [27], la academia de pediatría lo considera una medicación usualmente compatible con la lactancia.

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 GENERAL:

- 3.1.1 Establecer la técnica de administración parenteral (bolus-infusión) de elección para el uso de hidralazina en preclampsia severa.

#### 3.2 ESPECIFICOS:

- 3.2.1 Determinar la reducción de la presión arterial con el uso de hidralazina en infusión versus en bolus, mediante la evaluación de presión arterial media al inicio del tratamiento, a los 15 minutos, a los 30 minutos, a la hora y a las 2 horas en pacientes con preeclampsia severa.
- 3.2.2 Especificar los efectos adversos de la hidralazina en bolos versus en infusión a nivel materno.
- 3.2.3 Establecer los efectos adversos de la hidralazina en bolos versus en infusión a nivel fetal.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo de Estudio:

Estudio descriptivo-prospectivo-comparativo.

### 4.2 Universo:

Pacientes ingresadas a unidad de cuidados obstétricos del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de preclampsia severa manejadas con hidralazina, durante el año 2015.

### 4.3 Muestra:

Se incluyeron a 43 pacientes con diagnóstico de preclampsia severa manejadas con hidralazina, que fueron ingresadas a Unidad de Cuidados Obstétricos del Hospital Regional de Occidente, durante el año 2015.

### 4.4. Recursos:

#### 4.4.1 Humanos

- Pacientes con diagnóstico de preclampsia severa que fueron ingresadas a la unidad de cuidados obstétricos, del Hospital Regional de Occidente, durante el año 2015.
- Investigador.
- Asesor.
- Revisor.

#### 4.4.2. Materiales

- Expedientes clínicos.
- Boleta de recolección de datos.
- Computadora e impresora
- Hojas.

#### 4.5. Selección de los sujetos a estudio:

##### 4.5.1. Criterio de inclusión:

- Pacientes ingresados a unidad de cuidados obstétricos del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de preclampsia severa manejadas con hidralazina, durante el año 2015.

##### 4.5.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con preclampsia severa que fueron manejadas con otro tipo de antihipertensivo de emergencia (labetalol-nifedipina).
- Pacientes que no resolvieron su embarazo en el Hospital Regional de Occidente y que se ingresaron para manejo de la preclampsia severa post-parto.
- Pacientes con preclampsia severa que no fueron ingresadas a la unidad de cuidados obstétricos.
- Pacientes gestantes e hipertensas que no cumplan criterios de preclampsia severa.
- Pacientes con preclampsia severa que fueron ingresadas a la unidad de cuidados intensivos y que fueron manejadas con hidralazina tanto en infusión como dosis en bolus.

#### 4.6 Operacionalización de variables:

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION TEORICA</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION</b>
<b><i>Hidralazina</i></b>	Es un dilatador periférico con acción en el músculo liso. Se usa de elección en trastornos hipertensivos del embarazo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• En bolus.</li><li>• En infusión.</li></ul>	-Cualitativa -Nominal
<b><i>Preclampsia severa.</i></b>	Desorden multisistémico que se caracteriza por la	<ul style="list-style-type: none"><li>• PAD <math>\geq</math> 110 mmHg.</li><li>• PAS <math>\geq</math> 160 mmHg.</li></ul>	-Cualitativa -Nominal

	presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo, que conlleva cambios patológicos principalmente isquémicos, que afectan diversos órganos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas premonitorios.</li> <li>• Plaquetas <math>\leq 100000</math>.</li> <li>• Elevación transaminasas el doble de sus valores normales.</li> <li>• Creatinina <math>\geq 1.2</math> mg/dl.</li> <li>• Edema pulmonar.</li> </ul>	
<b>Presión arterial media (PAM)</b>	Se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales. Una PAM mayor a 60 mmHg es suficiente para mantener los órganos de la persona promedio. Si la PAM cae de este valor por un tiempo considerable, el órgano blanco no recibirá el suficiente riego sanguíneo y se volverá isquémico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minuto 0.</li> <li>• A los 15 minutos.</li> <li>• A los 30 minutos.</li> <li>• A la hora.</li> <li>• A las 2 horas.</li> </ul>	-Cuantitativa -Ordinal
<b>Efectos adversos maternos de la hidralazina.</b>	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión.</li> <li>• Taquicardia sinusal.</li> <li>• Angina pectoris.</li> <li>• Cefalea.</li> <li>• Diarrea.</li> <li>• Náuseas.</li> <li>• vómitos.</li> <li>• Enrojecimiento facial.</li> </ul>	-Cualitativa -Nominal
<b>Efectos</b>	Cualquier respuesta a un	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicardia fetal.</li> </ul>	-Cualitativa

<b>adversos fetales de la hidralazina.</b>	medicamento administrado a la madre que sea nociva y no intencionada para su feto.	• Desaceleraciones tardías.	-Nominal
--	--	-----------------------------	----------

4.7. Proceso:

Se seleccionó a las pacientes Ingresadas a la unidad de Cuidados Obstétricos con diagnóstico de Preclampsia severa a quienes se les administro hidralazina en bolus o infusión continua. Luego se procedió a revisar el expediente de cada paciente y a llenar la boleta recolectora. Con los datos obtenidos se procedió a tabular la información y a realizar su análisis de los datos obtenidos.

*Nota:* No se incurrió en cuanto a la decisión de administrar la hidralazina en infusión o en bolus, está decisión fue tomada por el médico que manejo a la paciente.

4.8 Análisis Estadístico:

Se realizó un análisis estadístico con media, mediana y desviación estándar.

Se calcularon análisis cuantitativos según Epi-Info versión 7.2

Presentación de gráficas y análisis estadístico.

4.9 Aspectos Éticos:

Se realizó estudio descriptivo con recolección de datos directamente de expediente y estudio de imagen, por lo que no se tuvo contacto con paciente. Sellenó la boleta de recolección de datos siendo está de forma confidencial, en el cual los datos personales de los participantes no se dieron a conocer.

Con la obtención de resultados se procedió a la tabulación y procesamiento de datos los cuales se dan a conocer por medios escritos a través de la redacción de la presente tesis que contiene los resultados de todas las variables del estudio.

## V. RESULTADOS

### CUADRO No. 1

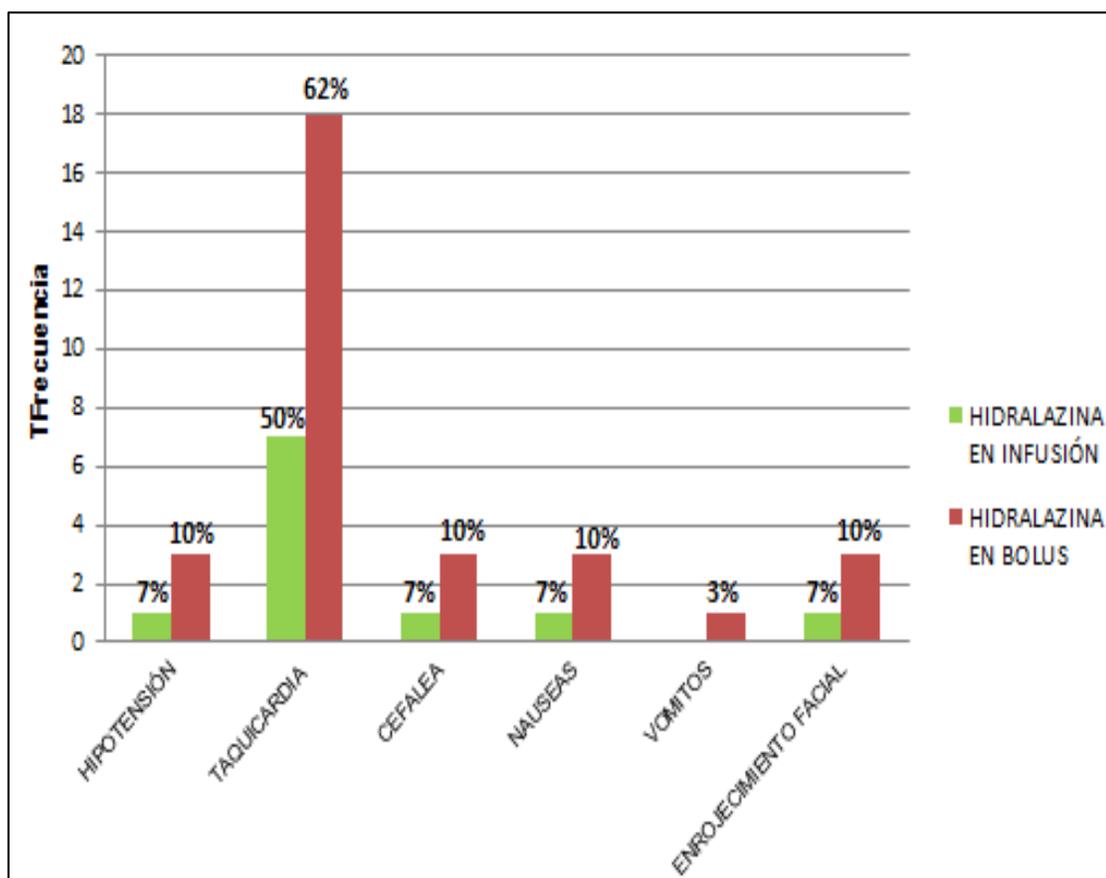
#### REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA CON EL USO DE LA HIDRALAZINA.

	Hidralazina en Infusión (N=19)	Desviación Estándar	Hidralazina en Bolus (N=24)	Desviación Estándar
<b><i>PAM Ingreso</i></b>	124.57	2.92	124.37	2.67
<b><i>PAM 15 min</i></b>	113.14	4.73	113.10	4.02
<b><i>PAM 30 min</i></b>	95.64	2.84	102.93	14.58
<b><i>PAM 1 hora</i></b>	91.42	2.10	107.65	6.12
<b><i>PAM 2 horas</i></b>	84.78	2.08	104.51	5.84

**Fuente:** Boleta de recolección de datos.

### GRÁFICA No. 1

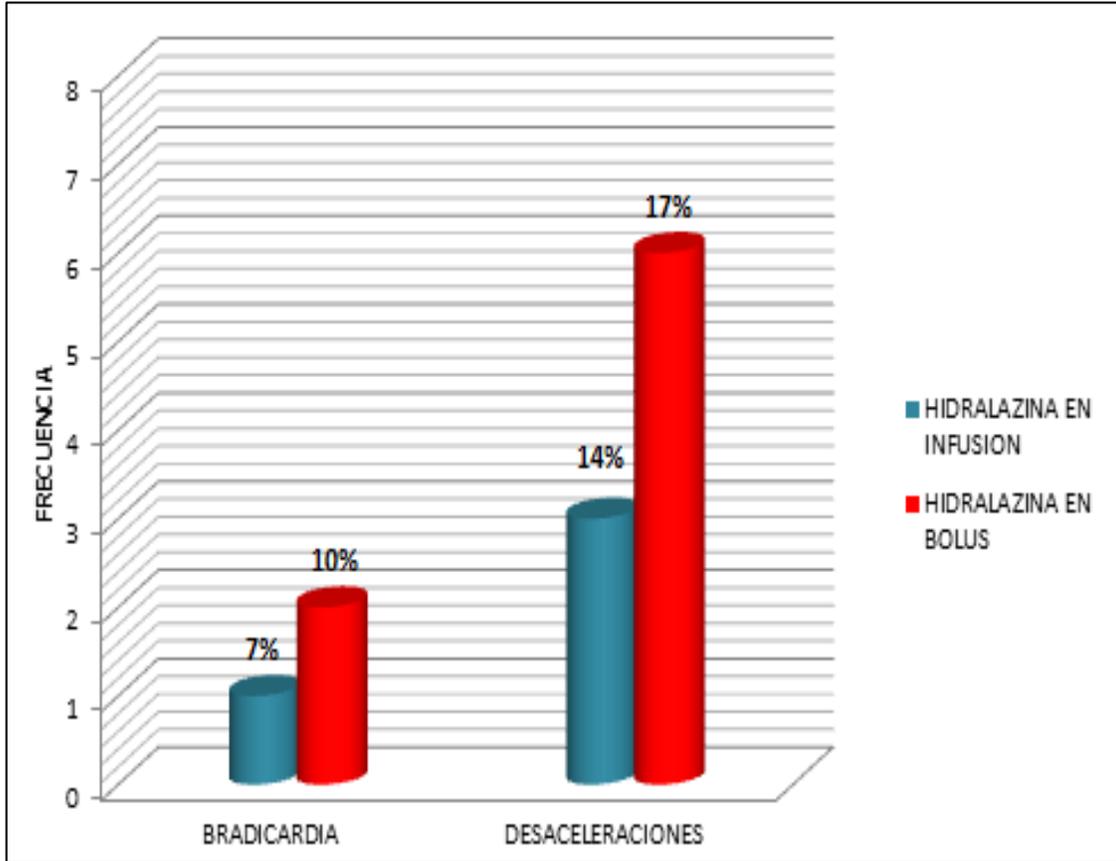
#### EFFECTOS ADVERSOS DE LA HIDRALAZINA A NIVEL MATERNO.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

**GRÁFICA No. 2**

**EFFECTOS ADVERSOS DE LA HIDRALAZINA A NIVEL FETAL.**



**Fuente:** Boleta de recolección de datos.

## VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A nivel mundial, la preclampsia constituye una de las principales causas de morbilidad materna-perinatal y mortalidad [4,7]. Por lo que optimizar la asistencia sanitaria para prevenir y tratar los trastornos hipertensivos en las mujeres representa un paso necesario para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, entre los cuales tenemos el uso de antihipertensivos [10].

Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud de 2011 (OMS) recomienda el uso de antihipertensivos para el tratamiento de preclampsia severa para reducir la morbilidad y la mortalidad materna [16].

La hipertensión sistólica severa es un factor de riesgo independiente para un accidente cerebrovascular en el embarazo. El tratamiento con antihipertensivos con éxito reduce con éxito la PA materna en el 80% de las mujeres en los estudios controlados aleatorizados de un antihipertensivo vs. Otro [15].

La hidralazina se ha usado para el tratamiento de la hipertensión desde los años cincuenta. Si bien se cree que este fármaco reduce la presión arterial, existen preocupaciones relacionadas con los posibles efectos adversos asociados con el mismo [17].

Durante el año 2015 se documentaron 43 casos de pacientes con preclampsia severa a quienes se les administró hidralazina como antihipertensivo de emergencia en la Unidad de Cuidados Obstétricos del Hospital Regional de Occidente (HRO). Se administró a 19 pacientes hidralazina en infusión (33%) y en su mayoría se administró hidralazina en bolus, este hallazgo se considera secundario a que esta forma de administración (infusión) es una nueva modalidad que se ha implementado en el HRO, por lo tanto los médicos residentes desconocen su manejo en forma correcta, optando así, al manejo de hidralazina en bolus.

De las técnicas parenterales para la administración de la hidralazina (infusión-bolus), se encontró que la técnica en infusión empezó a tener resultados diferentes a la hidralazina en bolus a partir de los 30 minutos, logrando una PAM (presión arterial media) de 95.64 mmHg Vrs. 102.93 mmHg, con una desviación estándar de 2.84 Vrs. 14.58 respectivamente, lo que

nos indica que en el grupo de pacientes con hidralazina en infusión existió mayor uniformidad en los resultados.

En los primeros 30 minutos de la administración de hidralazina con cualquiera de las dos técnicas, los resultados en el descenso de la presión arterial son similares, sin encontrar mayor significancia tanto en el promedio de la PAM como en la desviación estándar. Sin embargo luego de los 30 minutos los resultados son mejores con el uso de la hidralazina en infusión (Ver cuadro#1); Este dato difiere al encontrado en un estudio realizado en México en el año 2013 [8], en el cual evidencian que la tensión arterial sistólica una hora posterior al tratamiento fue significativamente inferior en el grupo tratado con hidralazina en bolos, lo cual indica que el efecto hipotensor fue más marcado y súbito en este grupo. Desafortunadamente no podemos comparar estos datos ya que la dosis de infusión utilizada en México (Hidralazina en infusión intravenosa continua, 100 mg diluidos en 90 mL de solución salina al 0.9%, administrando una dosis de 12.5 mg/hr ) es diferente a la utilizada en el HRO, aportando solamente 3 mg/h.

En el año 2010, se realizó un estudio para Cuantificar el efecto de la hidralazina comparada con placebo y determinar sus efectos adversos, sin embargo, con la estrategia de búsqueda que utilizaron, no se identificó ningún ensayo controlado aleatorio que comparara la hidralazina con placebo. Indicaron que no había suficientes datos para establecer conclusiones sobre los efectos de la hidralazina versus placebo en la mortalidad, morbilidad, en los retiros por efectos adversos, los eventos adversos serios o la presión arterial sistólica y diastólica. Por lo que es importante para la población que se realicen más estudios acerca del manejo de la hidralazina en preclampsia severa, ya que una de las limitantes que tuvo este trabajo fue la falta de información del uso de la hidralazina en bolus como en infusión (encontrándose solo el estudio de México, del año 2013).

Se determinó que la administración en bolus conlleva a mayores efectos adversos en las pacientes con preclampsia severa, que la administración en infusión (Ver gráfica #1), siendo el más frecuente la taquicardia sinusal en ambos grupos; y notándose que todas las variables se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con administración de hidralazina en bolus. Estos datos no se pueden comparar con otros estudios ya que no se encontraron estudios similares.

También se documentó que los efectos adversos de la hidralazina a nivel fetal se presentaron en mayor frecuencia en pacientes a quienes se le administró en forma de bolus

a diferencia que en infusión [ver gráfica #2), sin embargo por falta de datos en otros estudios se encuentra difícil de realizar una comparación, ya que la investigación realizada en México estudió efectos adversos, sin embargo tomo a otras variables para estudiar.

Cabe destacar que uno de los conceptos fundamentales que sugerían una mayor incidencia de eventos adversos es la inestabilidad farmacocinética de la hidralazina, por lo que se evidenció un mayor descenso de la presión arterial en pacientes con hidralazina en infusión y además se documentó menores efectos adversos tanto a nivel materno como fetal.

Aunque se observó un descenso de la tensión arterial al utilizar infusión y menores efectos adversos, no podemos afirmar que la administración continua en infusión sea más segura, al menos con respecto a los resultados estudiados, únicamente que ambas técnicas de administración son esencialmente equivalentes en cuanto a seguridad, pero probablemente la administración continua sea más costosa y técnicamente complicada ya que requiere la instalación de una bomba de infusión, por lo que el personal de enfermería podría encontrarlo más complicado e inclusive en muchas ocasiones no contamos con bombas de infusión en el Hospital Regional de Occidente.

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La técnica parenteral de elección para la administración de hidralazina es la infusión continua por sus efectos en la presión arterial luego de los 30 minutos que se administró y sus efectos adversos fueron menores.
- 6.1.2 Se determinó que la reducción de la presión arterial media con hidralazina en infusión fue: a los 15 minutos a 113.14 mmHg, a los 30 minutos 95.64 mmHg, en la primera hora se redujo a 91.42 mmHg, y a las dos horas a 84.78 mmHg. Mientras que la hidralazina en bolus redujo la presión arterial media en los primeros 15 minutos a 113.10 mmHg, a los 30 minutos a 102.93 mmHg, en la primera hora a 107.65 mmHg y a las 2 horas a 104.51 mmHg.
- 6.1.3 Los efectos adversos a nivel materno de la hidralazina en infusión son: taquicardia, hipotensión, cefalea, náuseas, vómitos y enrojecimiento facial. La hidralazina en bolus presentó los siguientes efectos adversos: taquicardia sinusal, hipotensión, cefalea, náuseas, vómitos y enrojecimiento facial.
- 6.1.4 Se estableció que los efectos adversos a nivel fetal, con el uso de hidralazina en bolus son: desaceleraciones y bradicardia, mismos encontrados con el uso de la hidralazina en infusión, sin embargo, en menor frecuencia.

## VII. PROPUESTA DE PLAN DE ACCIÓN

- 7.1 Departamento de Ginecología y Obstetricia: Agregar al protocolo de hipertensión el uso priorizado de hidralazina en infusión, ya que está brinda mejores resultados en la reducción de la presión arterial media y cursa con menores efectos adversos.

### Dosis:

- Hidralazina en infusión larga: 60 mg (3-7 mg/h) en 97 cc de solución salino, a 5 cc/h. (3 mg iguala a 5cc).
- Hidralazina en infusión corta: 15 mg en 97 cc de solución salino, para 45 min.

### Indicaciones:

- PA sistólica  $\geq 160$  mmHg.
- PA diastólica  $\geq 110$  mmHg.

### Efectos adversos a nivel materno:

- Hipotensión.
- Taquicardia sinusal.
- Angina pectoris.
- Cefalea.
- Diarrea.
- Nauseas.
- Vómitos.
- Enrojecimiento facial.

### Efectos adversos a nivel fetal:

- Desaceleraciones
- Bradicardia fetal

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RAKESH B. VADHERA, MD, FRCA, FFARCS, and MICHELLE SIMON, MD CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY Volume 57, Number 4, 797–805 r 2014, Lippincott Williams & Wilkins. Hypertensive Emergencies in Pregnancy.
2. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. Dr. C. Danilo Nápoles Méndez Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba. MEDISAN 2016; 20(4):517
3. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). 2013. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 122(5):1122-1131
4. Beltrán Chaparro, L.V.; Benavides, P.; López Rios, J.A.; Onatra Herrera, W. 2014. Estados hipertensivos en el embarazo: revisión. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient.* 17(2): 311-323.
5. Barra S, Cachulo M, Providencia R, Leitao-Marques A. Hypertesion in Pregnancy: The current state of the art. *Rev Port Cardiol* 2012; 31(6):425-2.
6. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario Marcelo Rodríguez G., Gabriela Egaña U.1,2, Rolando Márquez A., Maritza Bachmann M. , Alejandro Soto A. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2012; 77(1): 72 – 78.
7. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers'Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl. 1):1–203.
8. Hidralazina en infusión contra hidralazina en bolos para el manejo de hipertensión en preeclampsia severa, comparación de efectos maternos y neonatales. M.C. RICARDO JOSUÉ ACUÑA GONZALEZ. MEXICO. 2013.
9. ^ Bourreli, B.; Pinaud, M.; et al. "Additive effects of dihydralazine during enflurane or isoflurane hypotensive anaesthesia for spinal fusion". *Canadian Journal of Anaesthesia* 35 (3): 242–248
10. Organización mundial de la salud. Prevención y tratamiento de la preclampsia y eclampsia. OMS/OPS. 2012.

11. Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia. Programa Nacional de Mortalidad Materna. Guatemala: SEGEPLAN; 2011.
12. Malvino E. Preeclampsia grave y eclampsia. [en línea]. Buenos Aires; [s.n.] 2011 [accesado 10 Feb 2013]. Disponible en: [http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/Preeclampsia\\_Eclampsia.pdf](http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/Preeclampsia_Eclampsia.pdf)
13. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Plan de acción para la reducción de la mortalidad materna neonatal y mejoramiento de la salud reproductiva. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2010. [accesado 12 Feb 2013]; Disponible en: <http://new.paho.org/gut/index.php>
14. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Mortalidad materna [en línea]. Ginebra: OMS; 2012 [accesado 12 Feb 2013]; (Nota descriptiva; 348) Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
15. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy  
Laura A. Magee a,†, Anouk Pels b, Michael Helewa c, Evelyne Rey d, Peter von Dadelszen a, On behalf of the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group 1. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 4 (2014) 105–145
16. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
17. Kandler M, Mah G, Tejani A, Stabler S. Hidralazina para la hipertensión esencial. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 8. Art. No.: CD004934. DOI: 10.1002/14651858.CD004934
18. Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from preeclampsia avoidable? Lancet 2012;379(9827): 1686–7.
19. August P., M Sibai, et al, Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Best Clin Prac Obstet.
20. Heinz Lüllmann, Lutz Hein, Klaus Mohr. Libro de Farmacología. 2010.
21. Administración de Medicamentos y Alimentos “FDA” 2013.
22. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, et al. The 2012 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. Can J Cardiol 2012;28:270–87.

23. Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS, Nelson MR, Schlaich MP, Stowasser M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens* 2012;30:253–66.
24. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardio Clin* 2010;28:571–86.
25. Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012;30(10):1894–8.
26. Committee Opinion No. 623. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125(2):521–5
27. e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://elactancia.org/>
28. PROTOCOLO: HIPERTENSIÓN Y GESTACIÓN. Clínicas de Barcelona. Servicio de Medicina Maternofetal, Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia i Neonatología, Hospital Clínico de Barcelona. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu. 2017.
29. Estudio de utilización de antihipertensivos en el embarazo en el hospital materno neonatal de posadas. Laura M. Dubois, Mónica R. Espíndola. *Rev. Cienc. Tecnol.* Año 14 / Nº 17 / 2012 / 44–50.
30. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*. 2011;123:2856–69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.

## VIII. ANEXOS

### BOLETA RECOLECTORA

Nombre: \_\_\_\_\_ # Expediente: \_\_\_\_\_

ORP: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ No. De boleta: \_\_\_\_\_

#### **Hidralazina:**

**En infusión**

**En bolus**

#### **Preclampsia severa:**

PAD  $\geq$  110 mmHg.

PAS  $\geq$  160 mmHg.

Síntomas premonitorios.

Plaquetas  $\leq$  100000.

Elevación transaminasas.

Creatinina  $\geq$  1.2 mg/dl.

Edema pulmonar.

#### **Presión arterial media:**

Minuto 0 : \_\_\_\_\_

A los 15 minutos: \_\_\_\_\_

A los 30 minutos: \_\_\_\_\_

A la hora: \_\_\_\_\_

A las 2 horas: \_\_\_\_\_

#### **Efectos adversos a nivel materno:**

Hipotensión.

Taquicardia sinusal.

Angina pectoris.

Cefalea.

Diarrea.

Nauseas.

Vómitos.

Enrojecimiento facial.

Otro: \_\_\_\_\_

#### **Efectos adversos a nivel fetal:**

Desaceleraciones

Bradycardia fetal

Otro: \_\_\_\_\_

**PRESION ARTERIAL MEDIA DE PACIENTES A QUIENES SE LES ADMINISTRO  
HIDRALAZINA EN BOLUS EVALUADA AL INGRESO LOS 15 MINUTOS, 30 MINUTOS A  
LA HORA Y DOS HORAS.**

<b>AL INGRESO</b>	<b>15MIN</b>	<b>30 MIN</b>	<b>1 HORA</b>	<b>2 HORAS</b>
120	110	108	105	104
124	115	110	109	105
125	114	113	112	110
120	114	115	117	110
123	115	100	112	110
120	110	110	108	108
128	115	70	100	100
127	113	100	98	95
126	115	68	112	100
126	100	100	98	95
128	115	70	112	100
124	120	115	114	113
125	118	110	100	105
120	110	69	98	94
124	105	100	98	95
125	110	108	105	104
120	115	110	109	105
123	114	113	112	110

120	114	115	117	110
128	115	100	112	110
127	110	110	108	108
126	110	108	105	104
126	115	110	109	105
128	114	113	112	110
124	114	115	117	110
125	115	100	112	110
124	110	110	108	108
126	118	110	100	95
125	117	105	103	98

**PRESION ARTERIAL MEDIA DE PACIENTES A QUIENES SE LES ADMINISTRO  
HIDRALAZINA EN INFUSION EVALUADA AL INGRESO, LOS 15 MINUTOS, 30  
MINUTOS, A LA HORA Y DOS HORAS.**

<b>AL INGRESO</b>	<b>15MIN</b>	<b>30 MIN</b>	<b>1 HORA</b>	<b>2 HORAS</b>
128	110	100	95	88
127	115	98	94	86
126	114	97	94	85
126	114	98	93	87
128	115	95	93	86

124	110	95	92	84
125	115	90	91	83
120	113	95	90	85
124	115	96	90	85
125	100	95	91	88
120	115	97	90	84
123	120	90	90	82
120	118	98	89	82
128	110	95	88	82

## **PERMISO DEL AUTOR**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS EN PREECLAMPSIA SEVERA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

## **PERMISO DEL AUTOR**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "HIDRALAZINA EN INFUSIÓN VERSUS EN BOLUS EN PREECLAMPSIA SEVERA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.