

Nifedipina de liberación programada en micro-gránulos para el control de la enfermedad hipertensiva del embarazo

Drs. Ramón Téllez-Méndez, Roberto Curiel, Marianela Figueredo, María Salcedo

Unidad de estudio de la hipertensión arterial. Clínica Popular "Nueva Esparta". Isla de Margarita, Venezuela. e-mail: rtellezmendez@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y efectividad de la utilización de la nifedipina de liberación programada en micro-gránulos en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

Métodos: Se admitieron sesenta y dos pacientes consecutivas con enfermedad hipertensiva del embarazo con edad gestacional mayor de 20 semanas, fueron asignados a recibir 30 o 60 mg de nifedipina de liberación programada en micro-gránulos en la mañana con el punto final de obtener un control eficaz de la presión arterial (presión arterial sistólica \leq 120 y presión arterial diastólica \leq 80 mmHg), cuantificada con esfigmomanómetro de mercurio. Casos con historia de insuficiencia cardíaca y que recibían tratamiento antihipertensivo durante el curso del actual embarazo fueron excluidos. Se cuantificó el tiempo requerido para obtener el control eficaz de la presión arterial y se identificaron los episodios de crisis hipertensiva con el tratamiento así como los efectos adversos en la madre o el feto.

Resultados: El promedio de edad de las pacientes fue de 28,2 \pm 7,8 años. Peso 75,1 \pm 13,2 kg, talla 162,3 \pm 7,0 cm. Índice de masa corporal 28,5 \pm 4,6 kg/m². Las reducciones de las presiones arteriales fueron: decúbito. Presión arterial sistólica (de 140,0 \pm 8,1 a 119,0 \pm 8,8 mmHg. $P < 0,0001$), presión arterial diastólica (de 89,7 \pm 7,7 a 72,7 \pm 7,8 mmHg. $P < 0,0001$), frecuencia cardíaca (de 82,2 \pm 10 a 81,3 \pm 10 Lat/min. $P = 0,31$). Sentadas. Presión arterial sistólica (de 140,3 \pm 6,8 a 117,9 \pm 8,9 mmHg. $P < 0,0001$), PAD (de 88,6 \pm 8,1 a 71,5 \pm 8,5 mmHg. $P < 0,0001$), frecuencia cardíaca (de 84,2 \pm 9,0 a 82,3 \pm 9,4 Lat/min. $P = 0,12$). De pie. Presión arterial sistólica (de 141,7 \pm 6,76 a 118,3 \pm 8,5 mmHg. $P < 0,0001$), presión arterial diastólica (de 88,9 \pm 6,9 a 72,6 \pm 8,6 mmHg. $P < 0,0001$), frecuencia cardíaca (de 84,8 \pm 9,2 a 83,6 \pm 9,6 lat/min. $P = 0,24$). El control de las cifras de presión arterial se logró en un promedio de 6 semanas de tratamiento con nifedipina de liberación programada en micro-gránulos. No se produjeron nuevos eventos de crisis hipertensiva ni efectos adversos en la madre o al feto luego de administración del fármaco.

Conclusión: La nifedipina de liberación programada en micro-gránulos logró un control efectivo de la presión arterial, demostrando ser segura y eficaz en las pacientes con la enfermedad hipertensiva del embarazo.

SUMMARY

Objective: Determine the efficacy and effectiveness of the use of programmed liberate nifedipine on micro-granules in the treatment of the hypertensive disease in pregnancy.

Methods: Sixtytwo serial patients were admitted with hypertensive disease in pregnancy with age gestacional superior than 20 weeks, were they assigned to receive 30 or 60 mg of programmed liberate nifedipine on micro-granules in the morning with the final objective from obtaining an effective control of the blood pressure (systolic blood pressure \leq 120 and diastolic blood pressure \leq 80 mmHg), quantified with a mercury sphygmomanometer. Cases with history of heart inadequacy and that they received antihypertensive treatment during the course of the current pregnancy they were excluded. The time required to obtain the effective control of the blood pressure was quantified and the episodes of hypertensive crisis were identified with the treatment as well as the adverse effects in the mother or the fetus.

Results: The age of the patients was of 28.2 \pm 7.8 years, weigh 75.1 \pm 13.2 kilos, height 162.3 \pm 7.0 cm, Index of corporal mass 28.5 \pm 4.6 kg/m². The reductions of the arterial pressures were: decubitus. Systolic blood pressure (of 140.0 \pm 8.1 at 119.0 \pm 8.8 mmHg. $P < 0.0001$), diastolic blood pressure (of 89.7 \pm 7.7 at 72.7 \pm 7.8 mmHg. $P < 0.0001$), heart rate (of 82.2 \pm 10 to 81.3 \pm 10 beats/min. $P = 0.31$). Seated Systolic blood pressure (of 140.3 \pm 6.8 at 117.9 \pm 8.9 mmHg. $P < 0.0001$), diastolic blood pressure (of 88.6 \pm 8.1 at 71.5 \pm 8.5 mmHg. $P < 0.0001$), heart rate (of 84.2 \pm 9.0 to 82.3 \pm 9.4 beats/min. $P = 0.12$). Of foot. Systolic blood pressure (of 141.7 \pm 6.76 at 118.3 \pm 8.5 mmHg. $P < 0.0001$), diastolic blood pressure (of 88.9 \pm 6.9 at 72.6 \pm 8.6 mmHg. $P < 0.0001$), heart rate (of 84.8 \pm 9.2 to 83.6 \pm 9.6 beats/min. $P = 0.24$). The blood pressure control was achievement in an average of 6 weeks of treatment with programmed liberate nifedipine on micro-granules. A new event of hypertensive crisis wasn't happens, neither adverse effect didn't see in the mother or the fetus after drug administration.

Conclusion: The programmed liberate nifedipine on micro-granules achieved an effective control of the blood pressure, demonstrating to be safe and effective in the patients with the hypertensive disease in pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE), es la complicación más común de la gestación. Esta patología tiene importantes implicaciones en la morbilidad materna y fetal y es la responsable de más de 200 000 muertes maternas alrededor del mundo (1), existiendo alta prevalencia de hipertensión arterial (con signos de proteinuria) en mujeres jóvenes quienes 10 años antes sufrieron la EHE, necesitando tratamiento temprano para esta enfermedad (2). El objetivo del tratamiento de la EHE, es la disminución de las elevadas presiones arteriales para prevenir complicaciones maternas. Se sabe que la mejoría de esta enfermedad se obtiene a través del parto, sin embargo, estudios previos han demostrado que usando potentes drogas antihipertensivas, se puede mejorar el pronóstico neonatal al inicio de la EHE (3-6).

Los medicamentos más comúnmente usados para el tratamiento de esta enfermedad por vía intravenosa son la dihidralazina, los antagonistas de los receptores de la 5-HT_{2A} (ketanserina), los bloqueantes α y β (labetalol), el nitroprusiato y recientemente la nifedipina (dihidropiridina bloqueante de los canales de calcio). Por vía sublingual, se ha usado la nifedipina en gotas y el labetalol y por la vía oral, los medicamentos preferidos son el α -metil-dopa, el labetalol y la nifedipina (7-12).

La nifedipina es una molécula que actúa disminuyendo las presiones arteriales sistémicas fundamentalmente reduciendo las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El perfil hemodinámico en la EHE en pacientes libres de tratamiento, demostrado con catéter de Swan-Ganz, se caracteriza por las elevaciones de las presiones arteriales sistémicas debido a las RVS aumentadas. La precarga, el gasto cardíaco (GC) y el índice trabajo latido del ventrículo izquierdo (ITLVI) se encuentran en los rangos normales en el 77 % de los casos. Los otros casos muestran precarga y RVS elevadas e ITLVI deprimido, lo que sugiere disfunción ventricular izquierda. Estas situaciones son clínicamente indistinguibles y por lo tanto, en algunos casos con EHE el uso de líquidos, β -bloqueante o moléculas que depriman la función ventricular, empeorarían el cuadro clínico (13). Por tanto, La nifedipina como droga que actúa sobre las RVS está indicada para el tratamiento de esta enfermedad.

La nifedipina es un antagonista de los canales de calcio del tipo dihidropiridina indicada para el tratamiento de la hipertensión arterial, angina pectoris y fenómeno de Raynaud (9). En los últimos 20

años, diversos estudios han sido realizados sobre la eficacia y seguridad de esta molécula en la utilización en la EHE (14,15). Su principal indicación en este grupo de pacientes es para el uso en la emergencia hipertensiva (7,16), aunque también se ha usado en el tratamiento de la EHE por tiempo prolongado, o como agente tocolítico (17). La nifedipina, bloquea los canales de calcio tipo 2 y se inhibe la entrada del flujo de calcio a través de los canales lentos de tipo L de la membrana celular (18), esta acción lleva a la relajación del músculo liso, actuando principalmente sobre la musculatura vascular, uterina y vesical. Se ha observado que la nifedipina disminuye en un 20 % la presión arterial sistémica en las pacientes hipertensas (17-20).

En las pacientes gestantes, la concentración pico de la nifedipina administrada por vía oral se alcanza a los 40 minutos, siendo la concentración media, menor que en las pacientes no embarazadas (0,5 a 4 h). La vida media de la droga en estas pacientes es de 1 a 3 horas, siendo inferior esta que en las mujeres no gestantes (2 a 4 h). Esta diferencia probablemente es el resultado de la vasodilatación arterial hepática que se encuentra incrementada en el embarazo, aumentando el flujo sanguíneo hepático y el consecuente incremento del primer paso de la droga por este órgano (21). El metabolismo de la nifedipina ocurre en el hígado, siendo el 30 % a 40 % de la droga metabolizada en el primer paso hepático. Los metabolitos inactivos son excretados por la orina. Debido a los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo, durante el cual se produce un aumento en el metabolismo de la droga. Por tanto, la duración de la acción de la nifedipina se reduce lo que hace necesario aumentar la dosis o administrar dosis más frecuentes para obtener un resultado antihipertensivo adecuado (17).

La nifedipina atraviesa la barrera placentaria con una relación neonatal/materna en el suero de cero a 1,3. La presencia de la droga en el líquido amniótico y en la circulación neonatal no fue asociada con efectos adversos neonatales (18-21). Clínicamente las diferencias farmacocinéticas de la nifedipina en pacientes gestantes y en aquellas sin gestación no parecen ser significativas (22). La nifedipina comienza su acción en la embarazada a los 10-30 minutos de ser administrada. El pico de la reducción de las presiones arteriales ocurre entre los 40 y 75 minutos. La duración de su acción es variable de 2 a 4 horas, persistiendo a lo largo de 8 horas. Estos cambios se aproximan a los valores determinados para las no embarazadas. El grado de la reducción de las presiones arteriales en los EHE, después de la administración

de nifedipina depende de los niveles de las presiones antes del tratamiento. Así, las pacientes gestantes en una emergencia hipertensiva, presentan una mayor reducción de las presiones arteriales luego de la administración de la nifedipina (21). La nifedipina, por sus acciones farmacológicas fue propuesta como agente antihipertensivo en la EHE desde hace 30 años (14) y hasta la fecha se han realizado estudios demostrando su seguridad y eficacia en la crisis hipertensiva de la embarazada (7,20), cuya acción observada es la reducción de las RVS y aumento del índice cardíaco, sin elevar la FC (7). La nifedipina ha sido comparada con el α -metil-dopa en el tratamiento de la EHE leve a moderada (21-23).

En el Centro y Suramérica se ha introducido una formulación galénica de nifedipina desarrollada por Biocontrolled en Caracas, Venezuela, donde se recubren núcleos inertes y biodegradables con una dispersión de micro-gránulos con nifedipina USP, en una combinación estandarizada de polímeros, donde se logra aumentar la solubilidad de la nifedipina (ya que como droga madre esta es prácticamente insoluble), y programar la liberación y disolución de la nifedipina en las cantidades y tiempos que permitan obtener una farmacocinética acorde con una liberación de 24 horas (24-26). Hasta el presente no se había realizado un estudio para evaluar la nifedipina de liberación programada en micro-gránulos (NMG) en el tratamiento de la EHE leve a moderada.

MÉTODOS

Sesenta y dos pacientes consecutivas, libres de tratamiento, con diagnóstico de EHE fueron admitidas al estudio, todas con edad gestacional mayor de 20 semanas. El ensayo se realizó en la Unidad de Estudio de la Presión Arterial de la Clínica Popular Nueva Esparta, en la Isla de Margarita, Venezuela. Luego de la aprobación por el Comité de Ética, siguiendo las regulaciones locales y las directrices de la enmienda 59ª WMA Asamblea General, Seúl, octubre 2008 de la Declaración de Helsinki. En todos los casos se obtuvo el consentimiento firmado. La severidad de la hipertensión arterial se definió de acuerdo con el estándar del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP), en leve (90-99 mmHg), moderada (100-109 mmHg), o severa (≥ 110 mmHg) (27). Las pacientes recibieron 30 mg/día vía oral de NMG. La presión arterial se cuantificó en las posiciones decúbito, sentada y de pie en el momento basal y luego cada 4 semanas de la administración

de NMG, usando el esfigmomanómetro de mercurio (EMPIRE, Riester®. Germany) calibrado de manera habitual, tomando el primer y el quinto sonido de Korotkov para identificar los valores de la presión sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Si la paciente no alcanzaba las metas establecidas ($PAS \leq 120$ y $PAD \leq 80$ mmHg), se le incrementaba la dosis a 60 mg/día de NMG y se evaluaba al término de las 4 semanas siguientes. En las visitas posteriores las presiones arteriales se tomaban con la paciente en posición sentada luego de 5 minutos de reposo y en 2 ocasiones. La frecuencia cardíaca (FC) fue medida por método palpatorio (30 segundos) luego de la toma de las presiones. Los valores promedios fueron tomados como los valores representativos de la visita. Los datos recolectados en la visita inicial incluían, historia clínica, electrocardiograma de reposo, medidas antropométricas, monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y ecosonograma-Doppler obstétrico. Estos dos últimos se repetían cuando las pacientes alcanzaban las metas fijadas. Se excluyeron mujeres con historia de insuficiencia cardíaca o que recibían tratamiento antihipertensivo durante el curso del actual embarazo. Se documentaron los efectos adversos en la madre o el feto.

El análisis de eficacia se ajustó al principio de "intención de tratar", incluyendo a los pacientes en quienes se disponía de datos de eficacia correspondiente al período basal y al menos con una visita después de la inclusión del estudio. Se realizaron estadísticas descriptivas. El estudio se diseñó para detectar una probabilidad igual o superior al 95 % (un valor bilateral de $\alpha \leq 0,05$).

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de: $28,2 \pm 7,8$ años, peso: $75,1 \pm 13,2$ kg, talla: $162,3 \pm 7,0$ cm, índice de masa corporal (IMC) $28,5 \pm 4,6$ kg/m². La media y el rango de los valores iniciales de las presiones arteriales en las diferentes posiciones se muestran en el Cuadro 1. Las variaciones de las presiones arteriales de las pacientes se logró en un promedio de 6 semanas bajo tratamiento con NMG y fueron: decúbito PAS (de $140,0 \pm 8,1$ a $119,0 \pm 8,8$ mmHg. $P < 0,0001$), PAD (de $89,7 \pm 7,7$ a $72,7 \pm 7,8$ mmHg. $P < 0,0001$), FC (de $82,2 \pm 10$ a $81,3 \pm 10$ Lat/min. $P = 0,31$). Sentadas. PAS (de $140,3 \pm 6,8$ a $117,9 \pm 8,94$ mmHg. $P < 0,0001$), PAD (de $88,6 \pm 8,10$ a $71,5 \pm 8,5$ mmHg. $P < 0,0001$), FC (de $84,2 \pm 9,0$ a $82,3 \pm 9,4$ lat/min. $P = 0,12$). De pie. PAS (de $141,7 \pm 6,7$ a $118,3 \pm 8,5$ mmHg.

$P < 0,0001$), PAD (de $88,9 \pm 6,9$ a $72,6 \pm 8,6$ mmHg. $P < 0,0001$), FC (de $84,8 \pm 9,2$ a $83,6 \pm 9,6$ lat/min. $P = 0,24$). En el Cuadro 2, aparecen las disminuciones de las presiones arteriales en las diferentes posiciones. Se realizaron los análisis de correlación y regresión lineal entre la edad vs PAS ($r = -0,097$), vs PAD ($r = 0,048$) y vs FC ($r = -0,055$). La FC de la madre no resultó alterada durante el tratamiento ($P > 0,05$). No se produjeron nuevos eventos de crisis hipertensiva, ni efectos adversos en la madre o en el feto luego de administración del fármaco, ni al egreso.

Cuadro 1

Valores iniciales de las presiones arteriales en diferentes posiciones

Posición	PAS	Rango	PAD	Rango
Decúbito	$140,0 \pm 8,1$	120-171	$89,7 \pm 7,7$	69-109
Sentada	$140,3 \pm 6,8$	124-160	$88,6 \pm 8,1$	60-102
De pie	$141,7 \pm 6,7$	126-158	$88,9 \pm 6,9$	66-102

mmHg. Media. \pm Desviación estándar.

Cuadro 2

Disminución de las presiones arteriales y frecuencia cardíaca en las diferentes posiciones

Posición	PAS	%	PAD	%	FC	%
Decúbito	21	14,99	17	18,93	0,88	1,06
Sentada	22,43	15,98	17,08	19,27	1,94	2,30
De pie	23,32	16,57	16,32	18,35	1,18	1,39

mmHg de reducción. % porcentaje de reducción

DISCUSIÓN

El tratamiento de la EHE está dirigido a reducir las complicaciones vasculares maternas sin reducir dramáticamente el flujo sanguíneo útero-placentario (1).

Los antagonistas de los canales de calcio, conocidos como vasodilatadores arteriales, e inhibidores del vaso-espasmo coronario, se presentaron como posible tratamiento de la EHE desde hace ya tres décadas, fundamentados sus posibles beneficios, por los controles del vaso-espasmo, la hiperreactividad

vascular y la hipertensión arterial, así como el mantenimiento de la perfusión placentaria y la disminución de efectos adversos de esta patología sobre el feto y el neonato (14). A partir de entonces su uso ha ido extendiéndose.

La formulación de liberación controlada de nifedipina, disminuye las concentraciones plasmáticas máximas del medicamento, lo cual tiene significado clínico en los efectos secundarios relacionados con dicha concentración. Esta reducción de los niveles máximos en plasma se evidencia en el descenso de la incidencia de eventos adversos como la hipotensión arterial severa y la taquicardia (24). La NMG al ser administrada cada 24 horas, logra mantener niveles sanguíneos en zona terapéutica con oscilaciones muy pequeñas, produciendo declives estables de la presión arterial (25). Comparaciones realizadas en eficacia, seguridad, tolerabilidad y el índice de suavidad (smoothness index) entre nifedipina GITS (gastrointestinal therapeutic system) con NMG en pacientes con hipertensión arterial esencial, demostraron tener similares efectos terapéuticos e índice de suavidad (26-28). Otros estudios de esta formulación galénica en la misma patología, demostraron tener eficacia y seguridad en disminuir las cifras tensionales (29-32); de la misma manera, nuestro grupo encontró similares resultados (33) y esta formulación galénica demostró ser cronofarmacológicamente segura (34), mejorar el status dippers (35), corregir el incremento matutino de la presión arterial aproximándolo al de los individuos no hipertensos (36-37) y trasladar a niveles fisiológicos la presión de pulso medida a través del esfigmomanómetro de mercurio y por el MAPA (39).

El promedio de la disminución de las presiones arteriales en nuestras pacientes, fueron de PAS 15,84 % y PAD 18,85 %, lo que demuestra el carácter de respondedoras de las pacientes a la administración de la droga; no hubo modificaciones en la FC, ni se encontraron relaciones entre las presiones arteriales y FC con la edad de las pacientes.

Dado el incremento progresivo en la incidencia de la EHE en Latinoamérica de 1,3 % entre 1998-2000, 2,6 % entre 2001-2002, 6,4 % entre 2003-2004 y 5,5 % entre 2004-2008 (40), es de utilidad contar con medicamentos antihipertensivos eficaces y seguros para el manejo de esta enfermedad. Nosotros demostramos en nuestro estudio que la NMG es una droga eficaz en el control de presión arterial en pacientes con EHE leve a moderada. El control de las cifras de PA se logró en un promedio de 6 semanas de tratamiento, en las cuales las pacientes alcanzaron

la meta escogida. Estos resultados indican un perfil de eficacia alto para la NMG en nuestra población de pacientes. El control de la presión arterial adecuada se mantuvo durante todo el embarazo. El estado materno durante la observación y al egreso de las pacientes, indica que la droga es eficaz y bien tolerada por la madre.

CONCLUSIÓN

Las estrategias terapéuticas en la EHE, necesitan ser dirigidas a mejorar la respuesta materna al tratamiento, optimizando el resultado perinatal. La NMG representa una elección de primera línea en el manejo de esta patología.

REFERENCIAS

1. Myers J E, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:119-125.
2. Drost J, Arpacı G, Ottervanger P, de Boer M, van Eyck J, van der Schouw Y, et al. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: Baseline data from the preeclampsia risk evaluation in females study (PREVFEM). *JACC* 2011;57:14.
3. Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporising management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 1995;63:147-154.
4. Olah KS, Redman CLS, Gee H. Management of severe, early pre-eclampsia: Is conservative management justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;51:175-180.
5. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol.* 1994;84:626-630.
6. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:818-822.
7. Tellez-Mendez R, Curiel R, Sanchez M, Conde R, Pena M, et al. Efficacy and safety of sublingual drops for treatment of hypertensive crisis during pregnancy. *Int Cardiol.* 1999;8:10-13.
8. McDonald AJ, Yealy DM, Jacobson S. Oral labetalol versus oral nifedipine in hypertensive urgencies in the ED. *Am J Emerg Med.* 1993;11:460-463.
9. Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, Roofthoof D WE, Bijvank BN, Steegers EAP, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertens.* 2005;23:2319-2326.
10. Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 1:CD001449.
11. Wallenburg HCS. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. En: Rubin PC, editor. *Hypertension in pregnancy. Handbook of hypertension.* Amsterdam: Elsevier; 1988.p.66-101
12. Magee L, Cham Ch, Waterman E, Ohlsson A, von Dadelszen P, Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):955.
13. Tellez-Mendez R, Curiel R, Pluchino S, et al. Left ventricular dysfunction in severe toxemia in pregnancy: Hemodynamic profile in untreated patients. *Int Cardiol.* 1998;7:65-69.
14. Zaret GM. Possible treatment of pre-eclampsia with calcium channel blocking agents. *Med Hypotheses.* 1983;12:303-319.
15. Constantine G, Beevers DG, Reynolds AL, Luesley DM. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:1136-1142.
16. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001449. DOI: 10.1002/14651858.CD001449.pub2.
17. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:299-307.
18. Magee LA, Schik B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:823-828.
19. De Souza AR, Amorim MR, Costa AR. Nifedipine antihypertensive treatment effects in pre-eclampsia. *Acta Med Port.* 2008;21:351-358.
20. Souza AR, Amorim MR, Costa AA, Neto CN. Antihypertensive treatment in pregnancy. *Acta Med Port.* 2010;23:1011-1017.
21. Levin AC, Doering PL, Hatton RC. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1371-1378.
22. The Magpie Trial Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: A randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877-1890.
23. Jayewardene J, Lekange N. A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension. *Ceylon Med J.* 1994;39:87-90.
24. Kleinbloesem C, van Brummelen P, Danhof M, Feber H, Urquhart J, Breimer D. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its haemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;41:26-30.
25. Coll J, Rizzo A. Ensayos clínicos cruzados y randomizados de biodisponibilidad relativa de nifedipina, nifedipina microgránulos OD de Laboratorios Leti, S.A.V. en cápsulas de 30 y 60 mg vs nifedipina GITs de Laboratorios Bayer en tabletas

- de 30 y 60 mg. AVFT 2011;30:1-5.
26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(Supl): 1-22.
 27. Rodriguez de Roa E, Octavio A, de Mayorca E, Castro P, Miranda R, Valecillo E, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and smoothness indexes of two nifedipine formulations: A randomized, double-dummy, double-blind, controlled trial. *Curr Therap Res.* 2002;63:5305-5315.
 28. Botero R, Aroca G, Asa G, González Yibirín M. Efficacy and safety of two different formulations of nifedipine (GITS) vs show release microgranules in patients with mild and moderate hypertension. *J Human Hyperten.* 2002;16(Supl 1):156-160.
 29. Collet H, Uzcátegui I, Freires M, González Yibirín M. Efectividad terapéutica y tolerancia de una nueva formulación de nifedipina para ser administrada una vez al día en forma de micro partículas. AVFT. 1997;16:78-81.
 30. González Yibirín M, Sigui L, González E, Fajardo E, Nufio C, Pur Z, Sapón I, Lemus R. Nifedipina micro gránulos estudio multicéntrico abierto en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada. AVFT. 2001;20:131-133
 31. Grupo de investigación en nifedipina microgranulada. Efectividad terapéutica de nifedipina OD en forma de micro gránulos en pacientes con hipertensión arterial. *Infor Med.* 2004;6:168-170.
 32. Rodriguez-Roa E, Octavio A, Mayorca E, Castro P, Miranda, Valecillo E, et al. Blood pressure response in 24 hours in patients with high blood pressure treated with two nifedipine formulations once a day. *J Human Hyperten.* 2002;16(Supl 1):151-155.
 33. Téllez-Méndez R, Curiel R, González M, Medina G, Sánchez M, Franco A, et al. Magnitud, velocidad y eficacia antihipertensiva de la nifedipina de liberación programada en micro gránulos en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial. AVFT. 2004;23:67-73.
 34. Téllez-Méndez R, Curiel R, González M, Medina G, Sánchez M, Franco A, et.al. Cronofarmacología de la nifedipina de liberación programada en micro-gránulos en el tratamiento de la hipertensión arterial. Efecto sobre el ritmo circadiano. AVFT. 2008;27(Supl 1):12-15.
 35. Téllez-Méndez R, Curiel R, González M, Medina G, Sánchez M, Franco A. Modificaciones el status dippers en pacientes con hipertensión arterial esencial bajo tratamiento con nifedipina de liberación controlada en micro-gránulos AVFT. 2009;28(Supl 1):15-18.
 36. Téllez-Méndez R, Curiel R, Franco A, González M, Sánchez M, Medina G, et.al. Comparaciones del incremento matutino de la presión arterial entre individuos sanos versus hipertensos. AVFT. 2008;27(Supl 1):2-7.
 37. Téllez-Méndez R, Curiel R, González M, Cabrera J, Pacheco P, Sánchez M, Medina G, et al. Modificaciones del incremento matutino de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial esencial tratados con nifedipina en comparación con personas normotensas AVFT. 2009;28(Supl 1):1-7.
 38. Téllez-Méndez R, Curiel R, González M, Medina G, Sánchez M, Franco A, et al. Variaciones de la presión de pulso medidas con el esfigmomanómetro en pacientes hipertensos bajo tratamiento con una formulación galénica de nifedipina en micro-gránulos administrada una vez al día. AVFT. 2008;28(Supl 1):20-24.
 39. Téllez-Méndez R, Curiel R, Rodríguez-Plaza L Medina G, Sánchez M, Franco A, et al. Utilización del monitoreo ambulatorio de la presión arterial para evaluar las variaciones de la presión de pulso en pacientes tratados con nifedipina micro-gránulos administrada una vez al día. AVFT. 2008;28(Supl 1):16-20.
 40. Perna E, Rivero M, Pizzorno J. Usefulness of simple clinical variables to identifying pregnant at risk of preeclampsia-eclampsia. *JACC.* 2011;57:14.