

11217



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

*Estudio comparativo entre un Antagonista del Calcio
(Nifedipina) y un Dilatador Arteriolar (Hidralazina)
en el control de Hipertensión y Embarazo*

TESIS DE POSTGRADO

*Que para obtener el Título de
Especialista en Ginecoobstetricia*

P r e s e n t a

Dra. Maria Sara Morga Navarrete

Coordinador: Dr. Juan Castellanos Rodriguez

Fecha: Noviembre de 1984

Hospital Dr. Dario Fernández F.

I. S. S. S. T. E.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE UN ANTAGONISTA
DEL CALCIO (NIFEDIPINA) Y UN DILATADOR
ARTERIOLAR (HIDRALAZINA) EN EL CON -
TROL DE HIPERTENSION Y EMBARAZO.

C O N T E N I D O

	Pág.
Introducción	I
Objetivos	3
Material y Métodos	4
Resultados.....	9
Discusión	15
Conclusiones	22
Bibliografía	24

I N T R O D U C C I O N

La hipertensión arterial que complica el embarazo es un problema que ha fascinado y frustrado durante muchas generaciones a quienes se dedican a la asistencia Obstétrica.

En la mayor parte del mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo como nuestro país, la toxemia del embarazo continúa siendo una de las principales causas de mortalidad materna, y su contribución a la morbilidad perinatal, no ha dejado de ser tanto ó más importante que sus repercusiones en la madre.

Independientemente de su frecuencia y morbi-mortalidad, la toxemia del embarazo sigue constituyendo un tema lleno de incógnitas, paradojas y controversias. Debido a lo anterior se han llegado a formar sociedades médicas de carácter internacional, tales como: Gestic Organización, La Asociación Internacional para el estudio de la Hipertensión.

Durante mucho tiempo, principalmente a partir de la década de los setentas han sido publicados numero-

Los estudios sobre avances en el manejo de la toxemia que complica el embarazo, algunos muy interesantes, sin embargo es a partir de los ochentas cuando aparece -- una nueva familia de fármacos denominados "Agentes -- bloqueadores del calcio a nivel intracelular" los -- cuales han tenido gran uso y aceptación en el trata -- miento de la hipertensión arterial en sus diferentes -- estadios, aún en fases críticas con excelentes resulta -- dos. Sin embargo no existe en la literatura actual -- ningún trabajo sobre su aplicación en la paciente em -- barazada que cursa con hipertensión.

Concientes de que en la actualidad no existe un medicamento aplicable durante el embarazo y aún en -- la toxemia intentamos en el presente estudio analizar en forma experimental, bibliográfica y por demás críti -- ca el prototipo de esta serie de "agentes bloqueado -- res del calcio a nivel intracelular": LA NIFEDIPINA.

O B J E T I V O S

Los objetivos de este estudio fueron valorar un nuevo agente antihipertensivo en el tratamiento de la hipertensión arterial y embarazo en sus diferentes estadios clínicos, sus efectos colaterales tanto en la madre como en el producto. El medicamento utilizado fué la nifedipina (agente bloqueador del calcio) a partir de la 28 va. semana de gestación.

Otro de los objetivos es estudiar la eficacia de los agentes bloqueadores del calcio, llevando como agente comparativo a otro grupo de pacientes en quienes se utilizó a uno de los medicamentos más comunmente administrados: La Hidralazina (agente vasodilatador arteriolar).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Darío Fernandez ISSSTE 55 pacientes con Diagnóstico de toxemia del embarazo, las cuales fueron remitidas del servicio de embarazo de alto riesgo, de la consulta externa de prenatal o que llegaban espontáneamente al servicio de urgencias. (cuadro I)

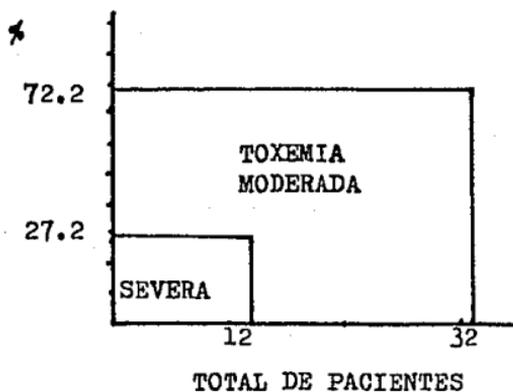
CUADRO I.

Pacientes remitidas	Pacientes toxemicas
C.Ext.de embarazo de alto riesgo	9
C.Ext.de prenatal	10
Servicio de Urgencias	36
Total	55

Se seleccionaron en el lapso comprendido de octubre de 1983 a septiembre de 1984.

En la selección de pacientes se requirieron - cuando menos dos signos clínicos de toxemia del embarazo: edema, hipertensión, proteinuria, crisis convulsivas y estado de coma. Se definió el grado de severidad de acuerdo a la intensidad de los signos, no importó, edad, paridad, paridad, ni otros antecedentes obstétricos anteriores.

Del número total de pacientes se subdividió → en tóxemia gravídica severa 12 pacientes (27.2%) y - toxemia moderada 32 (72.2%), (grafica I)



grafica I.

Las dosis usadas para nifedipina fueron de 10 mgrs. v.o cada 6 hrs. cuando las cifras tensionales diastólicas eran menores de 100 mmHg; cuando las cifra diastólicas eran mayores de 100 mmHg se les administró en forma masticada cada 10 min, de acuerdo a la respues obtenida, usandose como máximo 50 mgrs, una vez que disminuyo la presión diastólica a 100 mmHg, se continuo con la dósis de sostén ya mencionada.

Las dósis utilizadas de hidralazina fueron de -- 40 mgrs. V.O cada 6 hrs.

Se llevo un control de la T.A cada tercer día en pacientes ambulatorias, modificandose la dosis de acuerdo a la respuesta; En las pacientes hospitalizadas el control de la T.A fué cada 4 hrs. Otras medidas complementarias del manejo fueron: reposo absoluto. tanto intra como extrahospitalariamente.

CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES:

Edad: Del total de pacientes (44): la edad mínima fué de 18 años y la máxima de 40 años, con una moda de 33 años y un promedio de 25.5 años.

Paridad: tubo un rango de I a IO, con una moda de I y un promedio de paridad de 2.9. (cuadro no.2).

CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES			
	RANGO	MODA	PROMEDIO
EDAD	18 a 40	33	25.5
PARIDAD	I a IO	I	2.9

CUADRO 2.

Se excluyeron todas las pacientes con hipertensión arterial sistémica conocida, nefrópatas y cardiopatas.

Del total de pacientes estudiadas que fueron 55, 11 pacientes fueron excluidas porque no se llevo un seguimiento adecuado por haberse transferido a otra unidad ISSSTE o no llevó un control intra o extrahospitalario.

Las pacientes se clasificaron según el tratamiento administrado en dos grupos:

GRUPO I . Tratamiento a base de nifedipina.

GRUPO II. Tratamiento a base de Hidralazina.

Cuadro 3.

No. de pacientes	Tratamiento
20	Hidralazina
24	Nifedipina.

CUADRO 3

RESULTADOS

Los síntomas principales de los pacientes de este estudio se resumen en el cuadro número 4.

SINTOMA	PORCENTAJE
Edema	46.5
Cefalea	26.3
Proteinuria	19.1
Acúfenos	5.2
Fosfenos	3.7
Convulsiones	1.2

CUADRO 4

GRUPO I.- Pacientes tratadas a base de nifedipina; de las 24 pacientes tratadas con este producto se encontró que la respuesta hipotensora fué de 20.7 mmHg \pm 1.2 para la presión sistólica y 22.6 \pm 2

mmHg para la diastólica, respondiendo adecuadamente el 35.7 del total de 44 pacientes. En el 4.7% de los casos totales hubo necesidad de asociar otro medicamento antihipertensivo (metil dopa, furosemide, propranolol, etc.) disminuyendo con esta asociación la presión sistólica a 60 mmHg y la diastólica en 30 mmHg.

La acción máxima de la nifedipina cuando se utilizó por vía sublingual fue a los 30 minutos, aunque su acción se inició desde el minuto 10 ± 5 . Cuando se utilizó la vía oral su acción se presentó a las 4 hrs., siendo su máximo efecto a las 5 hrs.

Los síntomas principales disminuyeron o desaparecieron en el 93% de los casos; observándose efectos colaterales en 7 pacientes (29.1%) los cuales fueron rubor facial, hipotensión ortostática y lipotimia.

GRUPO II.- Pacientes tratadas a base de hidralazina; de las pacientes a las que se les administro este producto (20 pacientes) se encontró que la respuesta hipotensora fué de 40 mmHg en la presión sistólica y de 18.2 mmHg para la presión diastólica siendo el 6.9% de pacientes quienes respondieron a este medicamento. En el 27.0 % del total de 44 pacientes hubo necesidad de asociar otro medicamento (metil dopa, propranolol, furosemide, etc.) obteniéndose con esta asociación una respuesta hipotensora sistólica de 22.0 mmHg \pm 2.1 y de 17.0 mmHg para la presión diastólica.

La acción máxima del medicamento se observó a las 4 hrs \pm 2. En el 90% de los casos los síntomas desaparecieron o disminuyeron en forma importante.

En el 25.4% del total de casos se asoció la nifedipina a la hidralazina o viceversa obteniéndose con esta asociación una disminución de la presión sistólica de 30 mmHg y de 28.8 para la presión diastólica. (cuadro no.5)

MEDICAMENTO(S) UTILIZADOS	EFECTO HIPOTENSOR		%
	SISTOLICA	DIASTOLICA	
NIFEDIPINA	20.7 \pm 1.2	22.6 \pm 2	35.7
NIFEDIPINA Y OTRO(++)	60.1 \pm 1.1	30.1 \pm 0.1	4.6
HIDRALAZINA	40.1	18.2 \pm 0.9	6.9
HIDRALAZINA Y OTROS(++)	22.0 \pm 2.1	17.0 \pm 1.0	27.0
NIFEDIPINA E HIDRALAZINA	30.0	28.8 \pm 1.3	25.4

CUADRO 5

++ Propranolol, furosemide, metil dopa, etc.

VIAS DE INTERRUPCION DEL EMBARAZO.-- En el 57% de los casos la via de interrupción del embarazo por via suprápública (cesarea tipo Kerr) las indicaciones por las que se efectuó fueron por causas-- atribuidas a la madre y al producto, como son: cesarea iterativa, producto en presentación pélvica o sufrimiento fetal agudo o en si por la severidad de -- la toxemia. En el 24% de los casos la via fue vaginal, siendo solo dos distocicos por aplicación de -- forceps por variedad de posición persistente. Un -- 18% se desconoce ya que fueron hijos de madres que se trasladaron a otras unidades ISSSTE(Cuadro no.6)

VIAS DE RESOLUCION DEL EMBARAZO	
VIA VAGINAL	24%
VIA SUPRAPUBLICA	57%
DESCONOCIDA	18%

Cuadro no.6

En cuanto a la mortalidad materna no se presentaron casos.

La Valoración del recién nacido se efectuó por medio del método de Apgar. (Cuadro no.7)

VALORACION DEL RN CON EL METODO DE APGAR	
APGAR	PORCENTAJE
0-4	7%
5-7	37%
8-10	55%

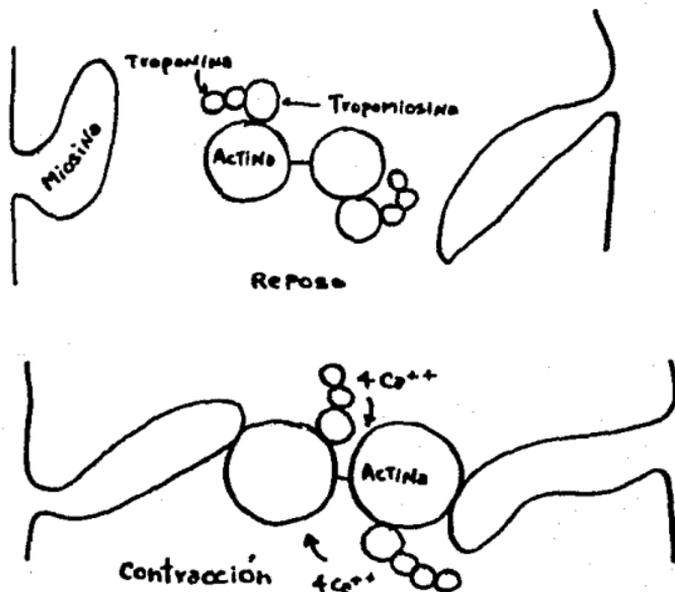
Cuadro no. 7.

En cuanto a la mortalidad fetal, se presentó un caso el cual fue por prematuridad y broncoaspiración, el producto falleció al segundo día de vida extrauterina.

DISCUSION

El calcio es un ion que desempeña un papel trascendental en la fisiología del músculo esquelético, liso y cardiaco; por tanto si a una fibra se priva en forma total de calcio, ésta deja de contraerse.

El calcio actúa fundamentalmente en el proceso de acoplamiento entre la estimulación y la contracción y es el mecanismo directo que inicia y suspende la contracción a más de favorecer o interrumpir la interacción de la actina con la miosina; esta interacción depende directamente de la concentración de Ca^{++} ionizado en su cercanía. (fig. I)



Esta figura ilustra en forma esquemática como se ejerce esta acción: durante la relajación los niveles de calcio ionizado son bajos y la treponina no se encuentra ligada al ion, lo cual le confiere una orientación especial, en la que separa e impide la unión de la actina con la miosina; durante la activación la cantidad de calcio disponible aumenta en forma significativa en las proximidades de la treponina, la cual es muy ávida de él, pues tiene cuatro sitios de ligadura disponibles por cada molécula; de esta forma la treponina rápidamente capta este calcio aumentado y al hacerlo cambia su orientación, dejando libres y en contacto las superficies de actina y de miosina, las que inmediatamente interactúan y forman un complejo acto-miosina, y se da lugar a la contracción del musculo.

El calcio es removido de la treponina en cuanto cesa el estímulo, con lo cual termina la contra-cción y se regresa al estado de reposo.

La entrada de calcio a la célula es un mecanismo muy estudiado, Durante la fase 0 del potencial de acción, cuando las células inician la despolarización aumenta la permeabilidad al sodio de la membrana y esta ion penetra a la célula por unos canales especiales llamados rápidos. Cuando la célula alcanza mayores niveles de despolarización (-90 a - 40 mV), una segunda corriente iónica penetra lentamente a la célula, por uno canales de entrada llamados lentos, lo cuales son 100 veces más selectivos para el calcio que para el sodio y por esto se les dice canales de calcio

Como la membrana celular es impermeable a todo tipo de iones es atravesada en varias partes -- por macromoléculas de proteínas que permiten el -- paso selectivo de iones y éstas son los canales de -- entrada a la célula. Cada uno de estos canales es -- relativamente selectivo para un ion y esto hace su poner que en realidad son sistemas que constan por lo menos de un canal, un filtro selectivo que explique por qué permiten el paso sólo de determinado --

SARCOPLASMA

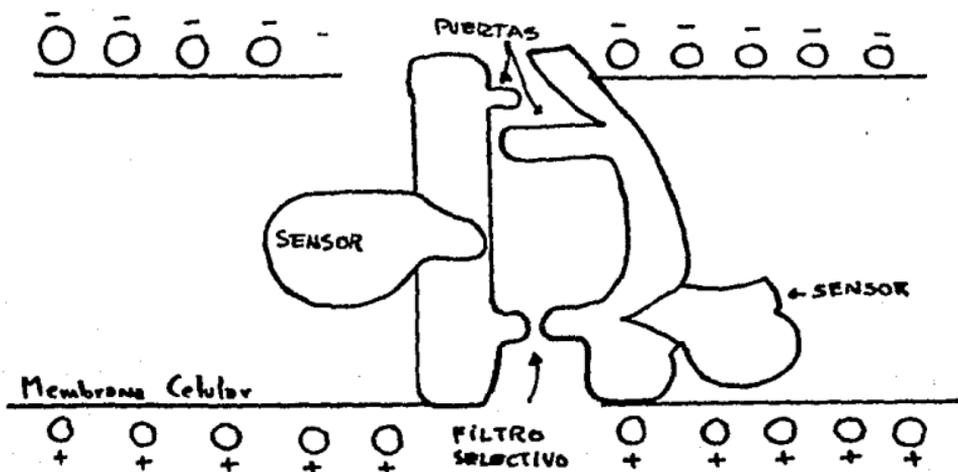


FIGURA 2

canales de entrada
ionica

ion, una puerta con un regulador y un sensor, que aclara por qué el canal abre y cierra frente a diferentes situaciones iónicas. (fig.2).

En el caso de los canales de entrada lenta o canales del calcio, éstos son dependientes del voltaje, pues cuando la corriente de despolarización alcanza a los canales por la superficie celular, la reducción del potencial de membrana activa la apertura de la puerta del canal y la entrada lenta del ion.

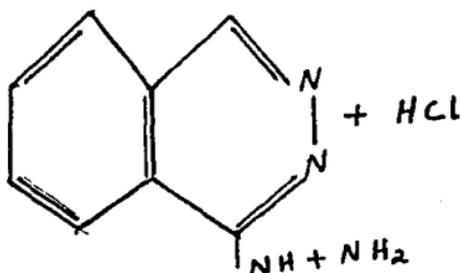
La puerta cierra cuando el interior de la célula vuelve a ser relativamente negativo en relación al exterior (repolarización).

Existen muchas sustancias que actúan como bloqueadores del calcio, como algunos iones que compiten con él, pero en la clínica son utilizables --- sólo un grupo de sustancias conocidas como bloqueadoras del calcio o más impropriamente calcio-antagonistas o calcio - bloqueadoras; actúan en concentraciones monomolares y muestran estereoespecificidad, lo cual sugiere que son reconocidas por estructuras específicas de los canales de calcio. Sin embargo, la diferencia en sus estructuras moleculares hace poco probable que compartan un único mecanismo de acción o que exista un receptor común para todos ellos, como sucede con los betabloqueadores.

CARACTERISTICAS DE LA NIFEDIPINA.- Es un derivado de la dehidroperadina con acciones vasodilatadoras muy potentes, produce vasodilatación sistémica, con respuesta adrenérgica refleja manifestada por taquicardia.

La nifedipina se presenta en capsulas de 10 mgrs. Se prescribe por vía oral a dosis de 10 a 40 mgrs cada 6 u 8 horas. actua a los 20 minutos y alcanza su máxima acción entre una y dos horas. La vía sublingual (capsulas masticadas) es muy rápida y resulta muy útil para el control de las crisis hipertensivas ; actua inmediatamente y alcanza su máxima acción a los 30 minutos, su via de excrecion fundamental es el riñon.

CARACTERISTICAS DE LA HIDRALAZINA.- El clorhidrato de hidralazina es un potente vasodilatador-actúa directamente sobre la musculatura lisa de los-vasos, su efecto antihipertensor es limitado por hiper-actividad de los reflejos adrenérgicos.



La dosis es de 200 a 400 mgrs. diarios, sin exceder de 400 mgrs. Los efectos colaterales después de su administración son frecuentes; cefaleas, palpita- ciones y trastornos gastrointestinales.

Esta contraindicada en pacientes en las cua- les se sospeche de enfermedad de la colágena ya que- los pacientes que ingieren grandes dosis desarrollan un síndrome parecido al Lupus eritematoso generaliza- do generalm ente reversible.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Este estudio concuerda con trabajos y libros publicados, que la presentación de la toxemia es principalmente en pacientes primigestas - jóvenes.
- 2.- La toxemia severa en nuestro hospital es menos frecuente que la moderada, y la mayoría - son pacientes que llegaban espontáneamente - al servicio de urgencias.
- 3.- Se observó mejor respuesta hipotensora con - nifedipina que con hidralazina; seguida por - una combinación de hidralazina con otros medicamentos del tipo del propranolol, alfa metil dopa o furosemide.
- 4.- Cuando se asocia nifedipina a otros agentes - antihipertensivos se obtiene una respuesta - satisfactoria.

- 5.- La nifedipina es eficaz en el tratamiento de las crisis hipertensivas administrando se por via sublingula, observandose efectos colaterales mínimos.
- 6.- Los efectos colaterales de la administración de nifedipina son escasos.
- 7.- No se observaron efectos nocivos para el producto atribuibles a la administración de nifedipina.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Dr. Luis Alcocer y A. J. Reyes, Agentes bloqueadores de la entrada del calcio, *Tribuna médica*, Junio (2) 1983.
- 2.- Botella Lusía, *Patología Obstetrica*.
- 3.- Braunwald, E. Mecanismo de acción de los agentes bloqueadores de los canales del calcio. *The New England Journal of Medicine*, vol. 307. no. 26 dic. de 1982 pag. --- 1618 a 1627.
- 4.- C. J. Dewhurst, *Ginecología y Obstetricia para post-graduados*, Editorial Salvat.
- 5.- William Frishman, M.D. and cols. Nifedipina on Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, vol. 141 no. 7 Junio de 1981.
- 6.- Edward A. Frohlich, Calcium Channel Blockers: A new dimension in Antihypertensive Therapy. *The American Journal of Medicine*. Vol. 77 (2B), August 31, 1984.
- 7.- W. H. Frishman, and. Cols. Calcium entry blockers for the treatment of severe Hypertension and hypertensive crisis. *American journal of medicine*. Vol. 77 August 31, - 1984.

- 8.- V.M. González and Cols. Efecto de la nifedipina en el tratamiento de la hipertension arterial esencial. Revista Medica IMSS (México) marzo de 1983.
- 9.- Bernaward Garth off, D.V.M. and Cols. Factors involved in the antihypertensive Action of - calcium Antagonist. Hypertension, Vol. 5 numero 4 July - August 1983.
- 10.- J. Ghanem M.D. and. cols. Effectiveness of - combined Nifedipine and propranolol treatment in Hipertensión., Hypertension, vol. 5 no. 4 July - August 1983.
- 11.- Arnold M. Katz and cols, Cellular Action and Pharmacology of the calcium Channel blocking Drugs. The Amercian Journal Of. Medicine. Vol 77 augst 31 de 1984.
- 12.- Andreas Knorr and. Cols. Factores Involved- in the Antihypertensive action of Calcium - Antagonist. Hypertension vo l. 5 July-August 1983.
- 13.- Ole Lederball Pedersen, M.D. Calcium Blockade in Arterial Hypertension. Review. Hypertension . Vol. 5 numero 4 July-August 1983.

- 14.- Mario López Llera M. La toxemia del embarazo. lecciones básicas, Limusa.
- 15.- Jesus Martinez Sanches, and. Col. Respuesta a la administración sublingual de nifedipina en el paciente hipertenso. Medicina Critica. Vol.V num.3 Julio-septiembre de 1983.
- 16.- Maldonado Rios Alfonso. M.D. Nifedipina en la hipertension arterial, Vol.V numero 3 julio - sep. 1983.
- 17.- Dieter Magometschnigg. M.D. Acute Hypertensive response to nifedipine. Supp.H. Hypertension, vol. 5 no. 4 July - Agust. 1983.
- 18.- M.E Murphy.C.T. Bulpitt. Role of nifedipine in The treatment of Resistant Hypertension; comparison with Hydralazina in hospital Outpatients.The American Journal of medicine. Vol. 77 August 31 de 1984.