

11217
A2
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"

**"INFORME PRELIMINAR DE UN ENSAYO
TERAPEUTICO CON NIFEDIPINA EN
LA PREECLAMPSIA SEVERA"**

T E S I S D E P O S G R A D O
Que para obtener el Título de Especialista en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta:
DR. HECTOR GUILLEN SOLDEVILLA



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
FISIOPATOLOGIA	6
ANTECEDENTES DE MANEJO	8
ASPECTOS GENERALES DE NIFEDIPINA	12
FARMACOLOGIA DE LA NIFEDIPINA	15
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS Y ANALISIS	23
CONCLUSIONES	27
GRAFICAS	29
BIBLIOGRAFIA	37

INTRODUCCION

LA TOXEMIA GRAVIDICA ES UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE -- MUERTE MATERNA JUNTO CON LA INFECCION Y LA HEMORRAGIA, Y PUEDE PRODUCIR COMPLICACIONES SEVERAS DESDE LA HEMORRAGIA CEREBRAL HASTA LA -- MUERTE (1,6,7,8,9,10). EL PRODUCTO DE LA GESTACION NO ESTA LIBRE DE SER AFECTADO POR ESTA ENFERMEDAD, YA QUE PUEDE PRESENTAR SUFRIMIENTO FETAL AGUDO Y LLEGAR A FALLECER EN UTERO. (1,6,19). POR LO ANTERIOR SE DEBE CONSIDERAR A LA TOXEMIA COMO UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA.

CON RESPECTO A LA ETIOLOGIA SE SABE DE ALGUNOS MECANISMOS - FISIOPATOLOGICOS QUE SE PRESENTAN COMO EL VASOESPASMO, LA HEMOCONCENTRACION Y AUMENTO DE LA VISCOSIDAD SANGUINEA, DISMINUCION DEL FLUJO INTRACORRIENTE LO CUAL DISMINUYE LA PERFUSION TISULAR, AUMENTO DE LA IRRITABILIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, ETC. (29,30,31,32,33,34, 35,37,38).

EL TRATAMIENTO EN CONTRA DE LA TOXEMIA HA CAMBIADO AL PASO DEL TIEMPO Y DEL CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS QUE INTERVIENEN, JUNTO CON EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FARMACOS. ACTUALMENTE EN NUESTRO HOSPITAL SEGUIMOS UN ESQUEMA DE MANEJO A BASE DE -- SULFATO DE MAGNESIO PARA DISMINUIR LA EXCITABILIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y VASODILATADORES COMO LA HIDRALAZINA ORAL O DIAZOXIDO INTRAVENOSO PARA VENCER EL VASOESPASMO, SOLUCIONES Y EXPANSORES DEL PLASMA PARA CORREGIR LA HEMOCONCENTRACION Y LA INTERRUPCION DEL EMBARAZO. PARA TRATAR LA TOXEMIA SEVERA TENEMOS LA DESVENTAJA DE QUE NO

EXISTE HIDRALAZINA INTRAVENOSA EN NUESTRO PAIS, POR LO QUE ESTOS - CASOS SE MANEJAN CON DIAZOXIDO A PESAR DE LAS REACCIONES SECUNDA--- RIAS CONOCIDAS Y QUE PUEDEN OCASIONAR MUERTE FETAL POR HIPOTENSION- SEVERA. (50,54,55,56,57).

ES DESEABLE EN LA PACIENTE OBSTETRICA CON HIPERTENSION UN -- FARMACO CON MINIMOS O NULOS EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL BINOMIO -- MATERNO FETAL Y ACTUALMENTE EN EL ARSENAL FARMACOLOGICO CONTAMOS -- CON LOS MEDICAMENTOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO, ESPECIFICAMENTE LA -- NIFEDIPINA, LA CUAL SE USA FRECUENTEMENTE EN EL CONTROL DE LAS CRI-- SIS HIPERTENSIVAS E HIPERTENSION ARTERIAL CRONICA, ADEMAS DE OTRA-- VARIEDAD DE ENFERMEDADES. (59,60,71,72,73,74). TIENE LA VENTAJA DE SER ALTAMENTE EFICAZ POR VIA SUBLINGUAL, CON APARICION DE EFECTO -- ANTIHIPERTENSOR A LOS 5 MINUTOS DE SU ADMINISTRACION, (60,71,75,76), LO CUAL SE PUEDE APROVECHAR EN OBSTETRICIA EN EL MANEJO DE LA HIPER TENSION ARTERIAL DEL EMBARAZO, CON UN POSIBLE MEJORAMIENTO DE LA -- PERFUSION UTEROPLACENTARIA AL VENCERSE EL VASO ESPASMO.

PARECE SER UN FARMACO EFECTIVO Y CON POCAS REACCIONES SECUN DARIAS PARA LA MADRE, Y TAL VEZ NINGUNA PARA EL FETO (83,84), DE -- FACIL ADMINISTRACION Y FACIL CONTROL, ALTAMENTE PREDECIBLE EN RELA CION A LA APARICION DE SU EFECTO, POR LO QUE VALE LA PENA VALORAR-- SU EMPLEO EN EL TRATAMIENTO DE LA TOXEMIA SEVERA, EN LUGAR DE --- OTROS FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS VASODILATADORES.

GENERALIDADES

DEFINICION

LA PRESENCIA DE LOS SIGUIENTES PARAMETROS CLINICOS: HIPERTENSION CON PROTEINURIA O EDEMA, O AMBOS SIGNOS, PRESENTE GENERALMENTE- DESPUES DE LAS 20 SEMANAS DE GESTACION, SOLO DURANTE EL EMBARAZO Y - COMO RESULTADO DEL MISMO, DEFINEN AL PROCESO PATOLOGICO CONOCIDO -- COMO PREECLAMPSIA. (1,2).

CLASIFICACION :

SE CLASIFICAN A LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO - EN:

A) HIPERTENSION CAUSADA POR EL EMBARAZO

- 1.- PREECLAMPSIA:
 - a) LEVE
 - b) SEVERA
- 2.- ECLAMPSIA:
 - a) CONVULSIVA
 - b) COMATOSA

B) HIPERTENSION CRONICA QUE PRECEDE AL EMBARAZO, DE CUALQUIER ETIOLOGIA.

C) HIPERTENSION CRONICA DE CUALQUIER ETIOLOGIA, AGRAVADA POR EMBARAZO.

- 1.- PREECLAMPSIA AGREGADA
- 2.- ECLAMPSIA AGREGADA

D) HIPERTENSION TARDIA TRANSITORIA.

ES EVIDENTE QUE CASI TODOS LOS PADECIMIENTOS HIPERTENSIVOS PREVIOS O CONCOMITANTES CON EL EMBARAZO QUEDAN INCLUIDOS EN ESTA CLASIFICACION CLINICA PROPUESTA POR CHESLEY EN 1971.(3).

FRECUENCIA DEL PADECIMIENTO

LA FRECUENCIA DE LA PREECLAMPSIA ES ELEVADA EN EL MUNDO ENTERO VARIANDO ENTRE EL 3.0% AL 8.5% PARA SUS FORMAS LEVES Y DEL 0.5% AL -- 4.5% PARA LOS CASOS SEVEROS. (4). EN NUESTRO MEDIO SE ENCUENTRA ALRE DOR DEL 8.0% CORRESPONDIENDO UN 0.14% A ECLAMPSIA, UN .30% PARA PRE ECLAMPSIA SEVERA, Y UN 7.56% PARA LA PREECLAMPSIA MODERADA. (5).

LA FRECUENCIA DE TODAS LAS FORMAS CLINICAS DE HIPERTENSION - PRODUCIDAS POR EL EMBARAZO, GUARDA UNA ESTRECHA RELACION CON EL NIVEL DE SALUD DE LA POBLACION FEMENINA EN PERIODO REPRODUCTIVO Y CON LA VI GILANCIA PRENATAL E INTRAPARTO ADECUADAS.

COMO LA SALUD DE UNA POBLACION DETERMINADA Y SUS SERVICIOS - MEDICOS RESPECTIVOS VARIAN A LO LARGO DE UN ESPECTRO MUY AMPLIO, CON DICIONADO POR FACTORES ECONOMICOS, SOCIALES Y CULTURALES, ASI LA FRE CUENCIA DE HIPERTENSION POR EL EMBARAZO PUEDE FLUCTUAR ENTRE CIFRAS-- MINIMAS INFERIORES AL 1% Y CIFRAS MAXIMAS A VECES SUPERIORES AL 20%.

(4). EN MEXICO LA INFECCION Y LA HEMORRAGIA CONTRIBUYEN AL 35%-- DE TODAS LAS MUERTES. DE 1964 A 1970 EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGU RO SOCIAL REPORTO UNA TASA DE MORTALIDAD POR PREECLAMPSIA DE 10.47 A 10.75 POR 10,000 NACIDOS VIVOS. EN LOS HOSPITALES DEL DEPARTAMENTO -- DEL DISTRITO FEDERAL REPORTAN UNA CIFRA DE 72 MUERTES POR 10,000 NACI DOS VIVOS, (5).

CUADRO CLINICO

EN LA PREECLAMPSIA SEVERA ENCONTRAMOS UNO O MAS DE LOS SI GUIENTES DATOS: TENSION ARTERIAL SISTOLICA DE 160 mmHg o MAYOR, TEN SION ARTERIAL DIASTOLICA DE 110 mmHg COMO MINIMO EN DOS OCASIONES --

CUANDO LA PACIENTE ESTA EN REPOSO; TENSION ARTERIAL MEDIA DE 120 - mmHg O MAYOR, PROTEINURIA SUPERIOR A 3 GRAMOS POR LITRO O 3+ A 4+ - POR ANALISIS SEMICUANTITATIVO Y EDEMA DE 3+ O NADA. (5). EXISTEN -- SINTOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL COMO CEFALEA NAUSEAS, VOMITO Y ALTERACIONES VISUALES, QUE PUEDEN PROGRESAR HASTA CRISIS CONVULSI-- VAS O COMA, HALLAZGOS EN FONDO DE OJO COMO HEMORRAGIA, ANGIOESPAS-- MO, EXUDADO Y EDEMA PAPILAR; HIPERTROFIA CARDIACA Y A MENUDO INSUFI-- CIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y DESTRUCCION AGUDA DE VASOS SANGUI-- NEOS CON LESION DE GLOBULOS ROJOS Y ANEMIA HEMOLITICA MICROANGIOPA-- TICA. (6,7,8,9,10).

COMPLICACIONES MATERNAS

LA PACIENTE TOXEMICA ESTA EXPUESTA POTENCIALMENTE A LAS -- SIGUIENTES COMPLICACIONES: ECLAMPSIA, ABRUPTIO PLACENTAE, NECROSIS-- CORTICAL RENAL, NECROSIS TUBULAR RENAL, NECROSIS HEPATICA, RUPTURA-- HEPATICA, ANEMIA HEMOLITICA MICROANGIOPATICA, DESPRENDIMIENTO DE -- RETINA, COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA CEREBRAL, EDEMA PULMO-- NAR, FALLA CARDIACA Y MUERTE. (11, 12,13,14,15,16,17).

COMPLICACIONES DEL PRODUCTO DE LA GESTACION

LOS PRODUCTOS DE MADRE PRECLAMPICA PUEDEN PRESENTAR COM-- PPLICACIONES QUE DEPENDEN DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA PREECLAMPSIA GRAVEDAD DE LA MISMA, EDAD GESTACIONAL, TRATAMIENTO DE LA MADRE Y - ATENCION PRENATAL. SE PUEDE ENCONTRAR EL SINDROME DE PRODUCTO PEQUE-- RO PARA LA EDAD GESTACIONAL, CON DESNUTRICION Y EFECTOS DE HIPOXIA-- CRONICA POR INSUFICIENCIA PLACENTARIA, QUE PUEDEN EVOLUCIONAR A --

MUERTE INTRAUTERO. LA ECLAMPSIA CAUSA UNA LETALIDAD PERINATAL DEL --
20 AL 30% Y LA PREECLAMPSIA SEVERA DEL 4 AL 16%. (1,11,18,19).

SE HA REPORTADO PLAQUETOPENIA EN LOS PRODUCTOS DE MADRES --
TROMBOCITOPENICAS, FACTOR IMPORTANTE EN PREMATUROS, MAS PROPENSOS A
DESARROLLAR HEMORRAGIA INTRACRANEANA (20).

POR EL MANEJO MEDICO DE LA PREECLAMPSIA SEVERA, QUE IMPLICA--
INTERRUMPIR LA GESTACION INDEPENDIENTEMENTE DE LA EDAD DEL EMBARAZO,
EL NUMERO DE RECIEN NACIDOS INMADUROS Y PREMATUROS ES MAYOR, CON --
TODAS LAS COMPLICACIONES QUE IMPLICA LA PREMATUREZ COMO BAJO PESO, -
PERIMETRO TORACCICO Y ABDOMINAL PEQUEÑOS, PIEL PALIDA Y SIN TURGEN--
CIA POR AUSENCIA DE PANICULO ADIPOSEO, HIPOTONICIDAD, OCASIONALMENTE -
ALTERACION EN EL DESARROLLO DE ALGUNOS ORGANOS, DIFICULTAD PARA REGU--
LAR LA TEMPERATURA, HIPOGLICEMIA, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, AFEC--
CION DEL SISTEMA NERVIOSO A LARGO PLAZO, PRESENTANDO SECUELAS NEURO--
LOGICAS, DEFICIENCIA MENTAL, ESQUIZOFRENIA, DEFECTOS EN EL LENGUAJE--
O TICS EN PEROCENTAJE MAS ALTO QUE LOS PRODUCTOS NACIDOS DE EMBARAZO
NORMAL, HACIENDOSE NOTAR QUE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA OCASIONA UNA
MORBIMORTALIDAD PERINATAL 3 VECES MAYOR QUE EN LAS EMBARAZADAS NORMA--
LES. (21,22).

FISIOPATOLOGIA

A PESAR DE QUE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA CONTINUA SIENDO
LA ENFERMEDAD DE LAS TEORIAS, PUES SU ETIOLOGIA SE DESCONOCE, CONO--
CEMOS ALGUNOS DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS PRINCIPALES COMO EL
VASOESPASMO ARTERIOLAR, HIPOVOLEMIA, GASTO URINARIO BAJO, HEMOCOCCEN

TRACION , AUMENTO DE LA IRRITABILIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (23). LA PREECLAMPSIA EN SUS FORMAS SEVERAS PUEDE CAUSAR ALTERACIONES ORGANICAS MULTIPLES.

LAS CONVULSIONES NO TIENEN UNA EXPLICACION SATISFACTORIA Y. SOLO SE HA OBSERVADO AUMENTO DE LA RESISTENCIA VASCULAR CEREBRAL, EDEMA CEREBRAL CON REDUCCION EN EL CONSUMO DE OXIGENO, LO QUE LLEVA AL SINDROME CLINICO CONOCIDO COMO ECLAMPSIA. (9,17,24).

EL FLUJO PLASMATICO RENAL Y LA VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR SE ENCUENTRAN DISMINUIDOS NOTABLEMENTE OBSERVANDO EDEMA -- DEL ENDOTELIO GLOMERULAR CON DEPOSITOS DE FIBRINA Y DE INMUNOGLOBULINAS. (23,25,26,27). EN EL RIÑON SE AFECTAN DE MANERA SIGNIFICATIVA LOS SISTEMAS GLOMERULAR, TUBULAR Y YUXTAGLOMERULAR. LA ISQUEMIA DEL GLOMERULO PROVOCA UNA DISMINUCION DEL FILTRADO Y DEL DEBITO SANGUINEO A ESTE NIVEL Y ESTIMULA LA FUNCION DE LAS CELULAS YUXTAGLOMERULAR. LA ISQUEMIA DEL GLOMERULO PROVOCA UNA DISMINUCION -- DEL FILTRADO Y DEL DEBITO SANGUINEO A ESTE NIVEL Y ESTIMULA LA FUNCION DE LAS CELULAS YUXTAGLOMERULARES DESENCADENANDOSE EL SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA I-II CON EFECTO HIPERTENSOR. ESTE SISTEMA -- ACTUA TAMBIEN SOBRE CORTEZA SUPRARRENAL CAUSANDO LIBERACION DE -- ALDOSTERONA QUE ACTUA SOBRE EL TUBULO RENAL RETENIENDO SODIO. LA ISQUEMIA TUBULAR PRODUCE MUCHAS VECES VERDADEROS CUADROS DE NEFROSIS CON LA CONSIGUIENTE FORMACION DE EDEMAS Y ALTA PROTEINURIA.(28).

EL VASOESPASMO, PROBABLEMENTE REGULADO POR ANGIOTENSINA-(29), COMPROMETE LA INTEGRIDAD ANATOMICA DEL ENDOTELIO (30,31). ALGUNOS AUTORES EN NUESTRO MEDIO CONSIDERAN AL VASOESPASMO COMO EL --

FENOMENO FISIOPATOLOGICO INICIAL Y FUNDAMENTAL DEL PROCESO, A PARTIR DEL CUAL SE GENERA LA HIPOVOLEMIA, RESULTANDO COMO UNA ALTERACION -- SECUNDARIA DE ADAPTACION A LA REDUCCION DEL ESPACIO VASCULAR CONDICIONADO POR EL VASOESPASMO. (32,33).

LA HIPOVOLEMIA HA SIDO DEMOSTRADA POR MULTIPLES AUTORES (25, 34,35,36), LA CUAL CONDICIONA HEMOCONCENTRACION, HIPOPERFUSION TISULAR, COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA. (37,38). ALGUNOS AUTORES CONSIDERAN QUE LA HIPOVOLEMIA ES EL FENOMENO PRIMARIO PREVIO AL DESARROLLO DE LA HIPERTENSION Y CONSIDERAN QUE ANTE LA PRESENCIA DE UN VOLUMEN CIRCULANTE DISMINUIDO EL GASTO CARDIACO Y LA PERFUSION PERIFERICA PUEDEN SER MANTENIDOS SOLAMENTE POR AUMENTO DEL TONO VASCULAR ELEVANDOSE DE ESTA MANERA LA PRESION ARTERIAL (39).

LA TROMBOCITOPENIA SE CORRELACIONA CON LA GRAVEDAD DE LA -- HIPERTENSION Y ES MAS FRECUENTE Y ACENTUADA CUANDO EXISTE VASCULOPATIA CRONICA.

ANTECEDENTES DE MANEJO

LA HIPERTENSION SEVERA DE LA PREECLAMPSIA ES UNA AMENAZA -- DIRECTA PARA EL BIENESTAR MATERNO Y FETAL, POR LO QUE ES UNA NECESIDAD URGENTE DISMINUIR LA PRESION ARTERIAL; LOS PUNTOS MAS IMPORTANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA SON LA SEDACION,-- DISMINUCION DE LA RESISTENCIA VASCULAR, CORRECCION DE LA HIPOVOLEMIA Y LA INTERRUPCION DEL EMBARAZO (41,42).

DADO QUE LA HIPERTENSION ARTERIAL INDUCIDA POR EL EMBARAZO ES UNA ENTIDAD PATOLOGICA MULTIFACTORIAL DE ETIOLOGIA INCIERTA, LAS-

MEDIDAS TERAPEUTICAS TIENEN COMO FIN LLEGAR A UN CONTROL HEMODINAMICO/FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD Y NO NECESARIAMENTE LLEVAR A LA PACIENTE A UN ESTADO CURATIVO.

EL TRATAMIENTO DE LAS FORMAS GRAVES DE LA HIPERTENSION ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO HA CAMBIADO NOTABLEMENTE A TRAVES DE LOS AÑOS. EL METODO DE STROGANOFF (SULFATO DE MORFINA INTRAMUSCULAR O INTRAVENOSA) SE ABANDONO TOTALMENTE POR LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PRODUCIA. (43).

DESPUES SE UTILIZO EL METODO DE DIECKMANN CON APLICACION INTRAMUSCULAR O INTRAVENOSA DE SULFATO DE MAGNESIO AL 20-25%, CON SOLUCIONES DE GLUCOSA HIPERTONICA IV. SE SIGUE USANDO (44).

EL METODO DE LABORIT SE HA USADO EXCLUSIVAMENTE EN LOS CASOS DE ECLAMPSIA Y CONSISTE EN UNA MEZCLA DE CLOROPROMACINA, PROMETACINA Y MEPERIDINA A GOTEADO EN SUERO GLUCOSADO AL 20%. (14).

EN LAS ULTIMAS DOS DECADAS SE HA RECOMENDADO EL USO DE EXPANSORES DEL PLASMA COMO DEXTRAN Y ALBUMINA HUMANA PARA CORRECCION DE LA HEMOCONCENTRACION Y EL VOLUMEN VASCULAR DISMINUIDO. (26). ACTUALMENTE SE DEBE COMPLETAR EL MANEJO DE EXPANSORES DE PLASMA CON SOLUCIONES CRISTALOIDES, PORQUE SABEMOS QUE LA PRESION ARTERIAL ES EL PRODUCTO TOTAL DE LAS RESISTENCIAS PERIFERICAS Y DEL GASTO CARDIACO. SI SE INCREMENTA SOLO EL VOLUMEN PLASMATICO SIN REDUCCION DEL VASOESPASMO, LA PRESION SANGUINEA PUEDE PRESENTAR UN INCREMENTO IMPORTANTE, QUE SI ES SEVERO SE EXPONE A LA PACIENTE A LOS EFECTOS AGUDOS DE LA HIPERTENSION SEVERA (44).

LOS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS QUE SE UTILIZAN PARA EL --

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA SEVERA SON LOS SIGUIENTES:

ALFA-METIL-DOPA. ESTE MEDICAMENTO CRUZA LA BARRERA PLACENTARIA- Y LOS NIVELES EN LOS TEJIDOS DEL FETO SON EQUIVALENTES A LOS DE LA -- MADRE, AL DISMINUIR LA PRESION ARTERIAL CAUSA ESTADOS TRANSITORIOS DE OLIGURIA, CAUSA LETARGIA Y EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PRIMEROS CUATRO - AÑOS DE VIDA DE LOS HIJOS DE MADRES HIPERTENSAS TRATADAS CON METILDO- PA SE HA ENCONTRADO UN RETARDO EN SU DESARROLLO (45).

PRÓPRANOLOL. UTILIZADO EN EMBARAZO COMPLICADO CON HIPERTENSION REPORTANDOSE RETRASO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, BRADICARDIA NEO- NATAL E HIPOGLICEMIA Y APARENTEMENTE INCREMENTA LA MUERTE FETAL PROVO CANDO ADEMÁS REDUCCION DEL PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL. OTRO EFECTO SOBRE EL FETO ES DEPRESION RESPIRATORIA Y ACCION SOBRE EL TONO UTERI- NO AUMENTANDOLO PUDIENDO DESENCADENAR ACTIVIDAD UTERINA NO DESEADA -- (45,46).

RESERPINA. AGOTA LAS RESERVAS DE 5-HIDROXITRIPTAMINA Y CATECO LAMINAS EN MUCHOS ORGANOS, ESTA ACCION EN LAS TERMINACIONES NERVIO-- SAS EXPLICA SU EFECTO HIPOTENSOR. COMIENZA A ACTUAR DESPUES DE 4 -- HORAS DE ADMINISTRACION PARENTERAL, SE EXCRETA LENTAMENTE (50).

DIURETICOS.- ACENTUAN LA HEMOCONCENTRACION, AUMENTAN LA VIS- COSIDAD SANGUINEA, DIFICULTAN LA DINAMICA MICROCIRCULATORIA, REDUCEN- LA OSMOLARIDAD ELECTROLITICA DEL PLASMA, PUEDEN OCASIONAR HIPONATRE- MIA, HIPOKALEMIA E HIPOMAGNESEMIA, DIFICULTAN EL INTERCAMBIO MATERNO FETAL POR DETERIORO METABOLICO DEL SINCICIO Y CITOTROFOBlasto (47, - 48).

HIDRALAZINA. SE UTILIZA POR VIA ENDOVENOSA E INTRAMUSCULAR. ES MUY --
EFFECTIVA POR VIA PARENTERAL, PERO A CORTO PLAZO, YA QUE LA TERAPIA --
ORAL ESTA SUJETA A POCA TOLERANCIA POR SUS EFECTOS SECUNDARIOS.

ACTUA COMO VASODILATADOR DIRECTO, REDUCE LA RESISTENCIA VASCU
LAR PERIFERICA E INCREMENTA EL GASTO CARDIACO. SUS EFECTOS SON DIREC-
TAMENTE SOBRE LAS FIBRAS MUSCULARES LISAS DE LOS VASOS SANGUINEOS, --
MAS SOBRE ARTERIOLAS QUE SOBRE VENAS. DISMINUYE LA PRESION DIASTOLICA
Y SISTOLICA, ORIGINANDO TAQUICARDIA REFLEJA CON AUMENTO DEL VOLUMEN -
SISTOLICO Y DEL GASTO CARDIACO. SU COMIENZO DE ACCION NO ES RAPIDO, -
NECESITA PASAR DE 15 A 20 MINUTOS DESPUES DE SU ADMINISTRACION PAREN-
TERAL INTRAVENOSA Y DE 30 A 40 MINUTOS DESPUES DE ADMINISTRACION IN--
TRAMUSCULAR O SUBCUTANEA. SU DURACION DE ACCION ES VARIABLE, PERO BRE
VE, Y NO EXCEDE DE 2 A 3 HORAS.

SUS EFECTOS ADVERSOS INCLUYEN CEFALEA, TEMBLORES, NAUSEA, VO-
MITO TAQUICARDIA, PALPITACIONES, HIPEREMIA CUTANEA Y CONGESTION NASAL
MAS RARAMENTE URTICARIA, PARESTESIA Y FIEBRE MEDICAMENTOSA Y UN SIN--
DROME SIMILAR AL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO. (49,50).

DIAZOXIDO. ACTUA POR RELAJACION DIRECTA DE LOS VASOS DE RESISTENCIA-
EN LA CIRCULACION ARTERIAL. DISMINUYE LA PRESION SISTOLICA Y DIASTOLI
CA EN TERMINO DE 5 MINUTOS Y SU EFECTO PERSISTE DE 4 A 12 HORAS. A
LAS DOSIS ADMINISTRADAS A SUJETOS FUERA DE EMBARAZO, PUEDE CAUSAR DIS-
MINUCION DE FLUJO AL ESPACIO INTERVELLOSO, POR LO QUE EN PREECLAMPSIA
Y EMBARAZO SE DEBE ADMINISTRAR EL FARMACO EN FORMA FRACCIONADA (30 mg/s
cada 5 minutos) CON MONITOREO CONTINUO DE LA PRESION ARTERIAL MATERNA

Y LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL. LOS CARDIOTOCOGRAMAS MUESTRAN CAMBIOS INMEDIATOS SOBRE EL FETO REPORTANDOSE LOS MAS FRECUENTES: TAQUICARDIA Y DESELERACIONES (12,51,52,53). SUS INCONVENIENTES SON QUE RETIENE AGUA Y SODIO, INHIBE LA LIBERACION DE INSULINA, HIPOGLICEMIA NEONATAL, HIPERURICEMIA, HIPERTICOSIS. SU EFECTO RELAJANTE DEL MUSCULO LISO SE EXTIENDE AL UTERO CUYA ACTIVIDAD CONTRACTIL PUEDE SER SUPRIMIDA (54,55,56,57,50).

EL NITROPRUSIATO DE SODIO ES UN FARMACO DE MUY DIFICIL MANEJO Y ALTAMENTE TOXICO PARA EL PRODUCTO AL CUAL PUEDE PRODUCIR INTOXICACION POR TIOCIANATOS (37).

POR LOS EFECTOS COLATERALES ADVERSOS, SOBRE LA MADRE Y EL PRODUCTO DE LA GESTACION DE LA GRAN MAYORIA DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y LA AUSENCIA EN NUESTRO MEDIO DE HIDRALAZINA Y METILDOPA EN PRESENTACION INTRAVENOSA Y EL DIFICIL MANEJO DEL NITROPRUSIATO DE SODIO; Y ANTE LA NECESIDAD DE DISMINUIR RAPIDAMENTE LA PRESION ARTERIAL EN LOS CASOS DE PREECLAMPSIA SEVERA, CON MINIMOS EFECTOS COLATERALES SOBRE EL BINOMIO MATERNO FETAL ES QUE TRATAMOS DE ENCONTRAR EN NUESTRO MEDIO UN FARMACO CON ESTAS CARACTERISTICAS, Y PARECE SER LA NIFEDIPINA, UN AGENTE BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

ASPECTOS GENERALES DE LA NIFEDIPINA

EN 1971 APARECE UNA COMUNICACION SOBRE LA SINTESIS DE UNA NUEVA CLASE DE MEDICAMENTOS, UNO DE LOS CUALES FUE EL ESTER DIMETILICO DEL ACIDO 4-(2-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL, 4-DIHIROPYRIDIN-3,5-DICARBOXILICO EL CUAL SE REGISTRO EN LA BRITISH PHARMACOPEA COMMISSION-

COMO NIFEDIPINA, LA CUAL SE ENMARCO DENTRO DEL GRUPO DE LOS LLAMADOS CALCIOBLOQUEADORES.

EL ION CALCIO EN VITAL EN MUCHOS PROCESOS BIOLÓGICOS, INCLUYENDO UNA GRAN VARIEDAD DE REACCIONES ENZIMÁTICAS, ACTIVACION DE CELULAS EXCITABLES ACOPLAMIENTO DE ACTIVIDAD ELECTRICA PARA LA SECRECION CELULAR HEMOSTASIA Y METABOLISMO OSEO (59). EL CALCIO ESTA INTIMAMENTE LIGADO CON LA REGULACION, EXCITACION Y CONTRACCION Y MANTENIMIENTO DEL TONO MUSCULAR ESTRIADO Y LISO. ESTA IMPLICADO EN LA REGULACION DE: AJUSTE DE EXCITACION-CONTRACCION, TONO MUSCULAR LISO Y AUTOMATISMO Y CONDUCCION (60).

HAY QUE RECORDAR ALGUNAS BASES IONICAS EN EL PROCESO DE DESPOLARIZACION DE LA MEMBRANA EXCITABLE A TRAVES DE LOS CANALES RAPIDOS PARA EL SODIO Y DE CANALES LENTOS PARA CALCIO Y POTASIO. EL ATP SE PRODUCE IMPORTANTEMENTE EN LA MITOCONDRIA SANA A TRAVES DEL CICLO DE KREBS, Y EN MENOR GRADO EN EL SARCOPLASMA. ESTE CUERPO TRIFOSFORADO GENERA LA ENERGIA QUE HARA POSIBLE EL PROCESO DE EXCITACION-CONTRACCION DEL SARCOMERO, UNIDAD CONTRACTIL QUE LE ES VECINA, COMPRENDIDA ENTRE DOS LINEAS Z VERTICALES, CONSTITUIDO POR MIOFILAMENTOS DE ACTINA Y MIOSINA. CERCANA A LA MITOCONDRIA ESTAN LAS MIOFIBRILLAS Y DENTRO DE ELLAS LOS MIOFILAMENTOS AGRUPADOS EN EL SARCOMERO. ASI EL ATP MITOCONDRIAL QUE LLEGA A LA MIOSINA DONDE SE ENCUENTRA EL ION CALCIO (PROVENIENTE DEL SISTEMA SARCO-TUBULAR CIRCUNDANTE A LA MIOFIBRILLA Y DEL SARCOPLASMA QUE TAMBIEN LO CONTIENE), SUFRE HIDROLISIS GRACIAS A UNA ENZIMA INTRAMIOSINICA QUE ES LA ATP-

ASA Y QUE ES CALCIODEPENDIENTE. ESTA ACCION ENERGETICA CON ACTIVACION SECUENCIAL CREA PUENTES TRANSVERSALES DE PROTEINAS CONTRACTILES. DICHA ACTIVACION ES CONSECUENCIA DE LA DESINHIBICION PRODUCIDA POR EL CALCIO AL COMBINARSE CON LA TROPONINA Y AFECTAR ASI A LA TROPOMIOSINA, LO QUE DA COMO RESULTADO LA APROXIMACION POR DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS DE ACTINA Y MIOSINA EN TAL LONGITUD QUE LA DISTANCIA ENTRE BANDAS SE ACORTA POR APROXIMACION (58,61,62,63,64).

ASI, DURANTE LA SISTOLE, POCO DESPUES DEL INGRESO DEL SODIO A LA FIBRA DURANTE LAS PRIMERAS FASES DEL POTENCIAL DE ACCION TRANSMEMBRANA (CANAL RAPIDO), INGRESA EL CALCIO (CANAL LENTO), CON LO QUE SE PRODUCE LO MENCIONADO EN EL PARRAFO ANTERIOR: INTERACCION DE LAS PROTEINAS MIOFIBRILARES CON DESARROLLO DE TENSION Y SU CONSIGUIENTE ACORTAMIENTO. ESTE PROCESO DE ACOPLAMIENTO ENTRE LA EXCITACION Y LA CONTRACCION ES LA ESENCIA DE LA TRANSFORMACION DE ENERGIA QUIMICA A ENERGIA MECANICA A NIVEL MIOFIBRILAR (65,66,67).

LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES LENTOS DEL CALCIO HAN DEMOSTRADO SER: 1) CARDIODEPRESORES (EFECTO INOTROPICO NEGATIVO), 2) CARDIOELECTRODEPRESORES (EFECTO CRONO Y DROMOTROPICO NEGATIVO), 3) VASO DILATADORES TANTO DE VASOS DE MEDIANO COMO DE PEQUERO CALIBRE, CON CIERTA SELECTIVIDAD SOBRE LAS CORONARIAS Y BUENA ACCION RELAJANTE A NIVEL DE LA RED SISTEMICA. AL TRASTORNAR LA CONDUCTANCIA IONICA PRESENTAN EFECTOS HEMODINAMICOS CENTRALES SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA, VOLUMEN LATIDO, GASTO CARDIACO, FLUJO SANGUINEO CORONARIO GENERAL Y PARCELAR. EFECTOS HEMODINAMICOS PERIFERICOS EN RESISTENCIAS VASCULA-

LARES PERIFERICAS ARTERIALES Y VENOSAS, FLUJO SANGUINEO TISULAR Y TEN-
SION ARTERIAL. (68,69,70).

USOS TERAPEUTICOS DE LOS BLOQUEADORES DEL CALCIO.-

A NIVEL DE PATOLOGIA CARDIOVASCULAR SE USAN EN LA ANGINA -
VASOESPASMODICA CON O SIN OBSTRUCCION ORGANICA (ANGINA DE PRINZMETAL;
ANGINA DE ESFUERZO, ANGINA DE UMBRAL VARIABLE, ANGINA TEMPRANA POST -
INFARTO); ANGINA ESTABLE O INESTABLE, INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, --
PARO CARDIACO INDUCIDO POR CIRUGIA, ARRITMIAS (VERAPAMIL), HIPERTEN--
SION SISTEMICA, HIPERTENSION PULMONAR, FALLA CARDIACA CONGESTIVA Y --
CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA.

OTROS USOS SON EN ASMA BRONQUIAL, DISMENORREA E INHIBI --
CION DEL TRABAJO DE PARTO PRETERMINO (59,60,71).

DERIVADOS SIMILARES DE LA DEHIDROPIRIDINA COMO LA NITREDIPINA Y LA -
NICARDIPINA SE HAN VALORADO COMO POTENTE AGENTES Tocoliticos y se --
HAN COMPARADO CON LA NIFEDIPINA PERO SOLO A NIVEL EXPERIMENTAL Y RE-
LACIONADO CON LA RELAJACION DEL MUSCULO LISO UTERINO EN ANIMALES, --
SIENDO APARENTEMENTE MAYOR EL EFECTO OBSERVADO CON LA NIFEDIPINA.
(72,73,74).

FARMACOLOGIA DE LA NIFEDIPINA.-

LA NIFEDIPINA TIENE UNA VIDA MEDIA DE 4 A 5 HORAS, SE -
METABOLIZA EN EL HIGADO Y LOS METABOLITOS INACTIVOS SE EXCRETAN 80%-
POR LA ORINA.

LA DOSIS INICIAL ES DE 10 mgs. 3 A 4 VECES AL DIA EN LA

HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL CON UN MAXIMO DE 120 A 180 mgs. AL DIA.

LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA NO ESTA DISPONIBLE PERO LA ADMINISTRACION SUBLINGUAL LA HACE ADECUADA, ACTUANDO DENTRO DE LOS 3 MINUTOS SIGUIENTES A SU ADMINISTRACION CONTRA 20 MINUTOS DE LA VIA ORAL. EL EFECTO MAXIMO DE LA VIA SUBLINGUAL SE OBSERVA A LOS 20 A 30 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION, CON REGRESO A LA LINEA DE BASE A LAS 4 A 5 HORAS. MAS DE 90% DEL FARMACO ES ABSORBIDO POR EL TUBO DIGESTIVO Y LA BIODISPONIBILIDAD ES DEL 65 AL 70%; EL 90% SE ENCUENTRA UNIDO A LAS PROTEINAS PLASMATICAS. LA VIDA MEDIA EN PLASMA ES DE 4 A 5 HORAS Y ES METABOLIZADA EN PRODUCTOS INERTES ANTES DE SU ELIMINACION RENAL 75 A 85% Y POR EL TUBO DIGESTIVO (60,71,75,76).

LOS EFECTOS COLATERALES DE LA NIFEDIPINA SON LEVES; BOCHORNOS, PARESTESIAS PERIFERICAS Y EDEMAS, HIPOTENSION O HIPOTENSION ORTOSTATICA, CEFALEA, PALPITACIONES, SINCOPE, FALLA CARDIACA EN PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA, NAUSEAS, VOMITOS, CONSTIPACION, VERTIGO, MAREOS, TAQUICARDIA. ALGUNAS, DOLOR CARDIACO ISQUEMICO, HEPATITIS, HIPERGLICEMIA.

INTERACTUANDO CON OTRAS DROGAS SE PUEDE EXACERBAR LA HIPOTENSION CON BETABLOQUEADORES Y ELEVACION DE LOS NIVELES DE DIGOXINA EN SUERO HASTA EN 50%. LA UNICA CONTRAINDICACION CONOCIDA ES LA HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A LA DROGA Y LA ESTENOSIS AORTICA SEVERA. (60,71,76,77).

LA TOXICIDAD AGUDA EN DIFERENTES ESPECIES ANIMALES (DL 50 FUE PARA EL RATON DE 494 mg/Kg EN VIA ORAL, LA RATA DE 1022 mg/Kg --

VIA ORAL, Y EL PERRO TOLERA 250 mg/Kg por 12 DIAS CONSECUTIVOS, DANDO SE LA DOSIS CON INTERVALOS DE UNA HORA, SIN QUE HUBIERA PRODUCIDO SIN TOMAS ACUSADOS DE INTOXICACION (58). LOS CUADROS DE INTOXICACION NO OFRECEN NADA CARACTERISTICO EN NINGUNA DE LAS ESPECIES ANIMALES ESTUDIADAS. INICIALMENTE DISMINUCION DE LA MOTILIDAD ESPONTANEA, RESPIRACION FRECUENTE, CIANOSIS Y AL FINAL CONVULSIONES CLONICAS Y MUERTE EN APNEA. EN LAS RATAS Y GATOS ESTUDIADOS SE ENCONTRO EN LA AUTOPSIA - EDEMA PULMONAR. (58,78).

REFERENTE AL VALOR DE ESTOS FARMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL AGUDA O CRONICA, HAY FRANCA EVIDENCIA DE QUE LA NIFEDIPINA ES EL VASODILATADOR MAS POTENTE DEL GRUPO DE LOS CALCIOANTAGONISTAS UTILIZADOS CON EXITO EN EL HUMANO, YA QUE REDUCE RAPIDAMENTE LA PRESION SANGUINEA EN HIPERTENSOS SEVEROS CON CRISIS AGUDA (43, 59,79,80).

ES INTERESANTE QUE LA NIFEDIPINA HA MOSTRADO INCREMENTAR EL FLUJO SANGUINEO UTERINO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION NO PRENADOS Y UN EFECTO SIMILAR EN EL UTERO HUMANO GESTANTE, ES DE INTERES TERAPEUTICO Y ENFATIZA LA IMPORTANCIA DE LOS EFECTOS FETO-PLACENTARIOS DE LA DROGA. ADEMAS EN ESTUDIOS REALIZADOS CON NIFEDIPINA PARA TRATAMIENTO DEL TRABAJO DE PARTO PRETERMINO Y EN PREECLAMPSIA Y EMBARAZO, NO SE HAN REPORTADO EFECTOS ADVERSOS EN LOS PRODUCTOS (71,81,82,83,84).

EN BASE A LO ANTERIORMENTE EXPUESTO SOBRE FISIOPATOLOGIA, EFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES DE LA MAYORIA DE LOS FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS O AUSENCIA DE DISPONIBILIDAD DE LAS PRESENTACIONES PARENTERA

LES DE LOS MAS EFECTIVOS COMO HIDRALAZINA O ALFAMETILDOPA (NO EXISTE -
PRESENTACION PARA APLICACION INTRAVENOSA EN NUESTRO PAIS), O AL DIFI--
CIL MANEJO DEL NITROPRUSIATO DE SODIO NOS ENCONTRAMOS ANTE LA NECESI--
DAD DE ENCONTRAR UN FARMACO EN NUESTRO MEDIO DE FACIL ADMINISTRACION,
RAPIDO Y EFICAZ EFECTO, FACIL DE VIGILAR Y CON NINGUNO O MINIMOS EFEC
TOS SECUNDARIOS SOBRE LA MADRE Y EL FETO. ESCOGIMOS A LA NIFEDIPINA
EN BASE A LA BIBLIOGRAFIA ACOTADA, COMO PROTOTIPO DEL FARMACO IDEAL -
EN EL MANEJO DE LA PREECLAMPSIA SEVERA, CON LOS OBJETIVOS QUE A CON-
TINUACION SE EXPONEN.

OBJETIVOS

- A) DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE LA NIFEDIPINA EN EL MANEJO DE LA PACIENTE CON PREECLAMPSIA SEVERA Y EN EL CONTROL-DE LA HIPERTENSION ARTERIAL DURANTE EL PUERPERIO, COMO-FARMACO UNICO O COMBINADO.

- B) DETERMINAR QUE CAMBIOS EXISTEN EN LA ACTIVIDAD UTERINA Y EN EL ESTADO FETAL POSTERIOR A ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA.

- C) DETERMINAR SI SE EXACERBA EL SANGRADO DURANTE EL EVENTO OBSTETRICO O DURANTE EL PUERPERIO INMEDIATO.

- D) OBSERVAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS AL MEDICAMENTO Y DETERMINAR SI CONTRAINDICAN SU ADMINISTRACION.

MATERIAL Y METODOS

EL PRESENTE ESTUDIO PERTENECE A UNA FASE DE INVESTIGACION -- FARMACOLOGICA CLINICA. EL DISEÑO EXPERIMENTAL FUE PROSPECTIVO, ABIERTO Y LONGITUDINAL.

DURANTE LOS 6 MESES COMPRENDIDOS DE JUNIO A NOVIEMBRE DE -- 1985, SEIS PACIENTES FUERON SELECCIONADAS PARA TRATAMIENTO, CON NIFEDI PINA, DE LA HIPERTENSION ARTERIAL INDUCIDA POR EL EMBARAZO Y CATALOGADA COMO SEVERA. LA EDAD FLUCTUO ENTRE 20 y 38 AÑOS Y LA PARIDAD ENTRE I Y III HIJOS, CON UNA EDAD GESTACIONAL DE 33 A 40 SEMANAS. NINGUNA -- PACIENTE PRESENTO ANTECEDENTES DE HIPERTENSION, USO DE DIURETICOS O ANTI HIPERTENSIVOS Y NO PRESENTABA CUADRO CLINICO DE ECLAMPSIA. TODAS LAS-PACIENTES PRESENTABAN SINTOMAS VASCULOESPASMODICOS A SU INGRESO Y DOS-DE ELLAS SE ENCONTRABAN EN PRIMER PERIODO DE TRABAJO DE PARTO.

PARA LA CLASIFICACION DE LA PREECLAMPSIA SEVERA NOS BASAMOS EN LA PRESENCIA DE LA TRIADA CLINICA DE HIPERTENSION (DIASTOLICA MAYOR DE 110 mmHg) TOMADA EN MAS DE DOS OCASIONES, EDEMA Y PROTEINURIA EN -- TIRAS REACTIVAS DE ++ O MAYOR.

A SU INGRESO A LABOR, POSTERIOR A REALIZAR EL DIAGNOSTICO-- Y VALORAR LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL, SE INICIABA MONITOREO CLINICO-DE LAS CONSTANTES VITALES CADA HORA Y SE PREPARABA A LA PACIENTE CON -TRICOTOMIA SUPRAPUBICA Y ABDOMINAL, VENDAJE DE EXTREMIDADES, COLOCA --CION DE SONDA DE FOLEY PARA CUANTIFICAR DIURESIS, ADEMAS DE CANALIZAR-UNA VENA PERIFERICA PARA MINISTRAR LIQUIDOS Y COLOCACION DE UN CATETER

PARA PRESION VENOSA CENTRAL QUE SE CORROBORABA SU SITUACION POR MEDIO DE TELE DE TORAX. DURANTE ESTE LAPSO SE REALIZABA DIAGNOSTICO INTEGRAL, HACIENDO ENFASIS EN EL GRADO DE PREECLAMPSIA, CARACTERISTICAS DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL Y LA POSIBILIDAD DE PARTO A CORTO, -- MEDIANO O LARGO PLAZO, CON BASE EN LAS MODIFICACIONES CERVICALES, Y -- SI DESCARTABAMOS LA POSIBILIDAD DE PARTO INMINENTE O ECLAMPSIA, LA -- PACIENTE PASABA AL SERVICIO DE PERINATOLOGIA. SOLICITABAMOS PRUEBA -- DE LABORATORIO: BIOMETRIA HEMATICA, PLAQUETAS, TIEMPOS DE COAGULACION, PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS, ELECTROLITOS SERICOS Y SE REALIZABAN -- PRUEBAS CRUZADAS.

UNA VEZ EN PERINATOLOGIA SE TOMABAN LOS SIGNOS VITALES Y SE REALIZABA REGISTRO CARDIOTOCOGRAFICO EXTERNO CON MONITOR COROMETRIC-- MEDICAL SYSTEM MODELO 111 POR ESPACIO DE 30 MINUTOS POR EL PERSONAL -- RESIDENTE DEL SERVICIO, QUE VALORABA EL ESTADO DEL FETO CON BASE EN-- LAS CARACTERISTICAS DEL TRAZO Y PROCEDIA SI NO HABIA CONTRAINDICACION A REALIZAR UN SEGUNDO REGISTRO CARDIOTOCOGRAFICO BAJO TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA CON UNA DOSIS INICIAL DE 10 mg., VIA SUBLINGUAL, LA CUAL-- SE REPETIA A INTERVALOS DE 10 MINUTOS SI NO SE OBSERVABA RESPUESTA DE LA TENSION ARTERIAL O ESTA ERA INSATISFATORIA Y NO SE ADMINISTRABA -- MAS DE 3 DOSIS DE NIFEDIPINA. DURANTE EL REGISTRO CARDIOTOCOGRAFICO-- CON Y SIN NIFEDIPINA SE VALORABA LA TENSION ARTERIAL Y FRECUENCIA CAR-- DIACA MATERNA A INTERVALOS DE 4 MINUTOS CON SENSOMAT BP BIOCHEM MODE-- LO 3008, SERIE A 9463. SI EL RESIDENTE DE PERINATOLOGIA LO CONSIDERA -- BA NECESARIO PROLONGABA EL TRAZO CARDIOTOCOGRAFICO MAS DE LOS 30 MINU

TOS REQUERIDOS. DESPUES REGRESABA LA PACIENTE A LABOR DONDE SE REVALORABA EL CASO Y SE DECIDIA LA CONDUCTA TERAPEUTICA, QUE GENERALMENTE CONSISTIO EN INTERRUPTIR EL EMBARAZO POR VIA ABDOMINAL SI EL PARTO SE ENCONTRABA LEJANO O EXISTIA INDICACION OBSTETRICA, PARA LO CUAL TAMBIEN SE TOMABA EN CUENTA EL ESTADO DE COMPENSACION O DESCOMPENSACION DE LA PREECLAMPSIA.

EN LA RESOLUCION OBSTETRICA SE VALORO LA PERDIDA HEMATICA -- SUBJETIVAMENTE, BUSCANDO DATOS DE ATONIA UTERINA, TAMBIEN EL ESTADO DEL PRODUCTO AL NACER POR APGAR Y USHER, SEXO Y PESO DEL MISMO Y DE LA PLACENTA, REPORTANDO LA ANESTESIA UTILIZADA.

EN EL PUERPERIO INMEDIATO SE CONTINUABA EL MONITOREO CLINICO DE LAS CONSTANTES VITALES CADA MEDIA HORA LAS PRIMERAS 6 HORAS Y DESPUES CADA HORA HASTA EGRESAR A PISO A LA PACIENTE. SE ADMINISTRABA NIFEDIPINA SUBLINGUAL SI LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA ERA IGUAL O MAYOR A 110 mmHg Y SI NO DESCENDIA LA PRESION SE AGREGABA OTRO ANTIHIPERTENSOR AL MANEJO. ESTABILIZADA LA PACIENTE BAJABA A PISO CON TOMA DE SIGNOS VITALES CADA 8 HORAS Y EMPLEO DE ANTIHIPERTENSORES YA INICIADOS. SE VALORO LA INVOLUCION UTERINA POR LA ALTURA DEL FONDO UTERINO EN RELACION AL BORDE SUPERIOR DEL PUBIS Y LA PERDIDA HEMATICA -- LOQUIAL POR APRECIACION SUBJETIVA DE UN RESIDENTE DE GINECOBSTERICIA.

DURANTE EL INTERNAMIENTO SE VALORO LA BIOMETRIA HEMATICA - AL INGRESO Y POSTERIOR A LA RESOLUCION OBSTETRICA Y LA NECESIDAD O NO DE HEMOTRANSFUSION. SI LA PACIENTE SE MANTENIA ESTABLE, SE EGRESABA A SU DOMICILIO.

RESULTADO Y ANALISIS

EDAD : DE LAS 6 PACIENTES ESTUDIADAS LA EDAD FLUCTUO -- ENTRE 20 A 38 AÑOS, CON PROMEDIO DE 32 AÑOS. EN LA LITERATURA SE MENCIONA MAYOR INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA EN LOS -- EXTREMOS DE LA VIDA REPRODUCTIVA Y DOS DE LOS CASOS CONTABAN 38 AÑOS. GRAFICA No. 1. (4).

EDAD GESTACIONAL : VARIO DE 33 A 40 SEMANAS DE EMBARAZO, TRES CASOS -- EMBARAZO DE PRETERMINO Y TRES CASOS A TERMINO, NO SE OBSERVA PREDOMINIO POR ALGUNA EDAD GESTACIONAL RECORDANDO QUE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA PUEDE PRESENTARSE A CUALQUIER EDAD GESTACIONAL DESPUES DE LAS 20-- SEMANAS DE EMBARAZO. GRAFICA No. 2 (37).

CARDIOTOCOGRAFIA : EN LA CARDIOTOCOGRAFIA ENCONTRAMOS QUE EN DOS DE -- LOS CASOS CATALOGADOS COMO TRAZOS REACTIVOS ANTES DE ADMINISTRAR NIFEDIPINA, PRESENTABAN COMPRESION DEL TRAZO DESPUES DE LA SEGUNDA DOSIS DE NIFEDIPINA, MOSTRANDOSE NO REACTIVO POR UN LAPSO DE 18 A 27 MINUTOS PERO AMBOS SE VOLVIERON REACTIVOS DESPUES DE ESTE LAPSO; UN TERCER CASO CON TRAZO REACTIVO POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE LA PRIMERA DOSIS DE NIFEDIPINA SE MOSTRO COMPRIMIDO POR ESPACIO DE 23 MINUTOS OBSERVANDOSE REACTIVO DESPUES DE LA SEGUNDA DOSIS DE NIFEDIPINA. EN NINGUNO DE LOS TRES CASOS SE PRESENTO EFECTO HIPOTENSOR SEVERO DE LA NIFEDIPINA NI DATOS DE DESCENSO DE LA LINEA DE BASE. ES POSIBLE QUE--

LOS CAMBIOS EN EL TRAZO SEAN SECUNDARIOS A MODIFICACIONES DE LA PERFUSION UTEROPLACENTARIA POR LA NIFEDIPINA PARA LO CUAL SE NECESITA REALIZAR ESTUDIOS ESPECIALES DE PERFUSION UTEROPLACENTARIA. EJEMPLO DE LA RESPUESTA DESCRITA ANTERIORMENTE SE OBSERVA EN LA FIGURA I.

EN LOS TRES CASOS RESTANTES NO SE OBSERVA EVIDENCIA DE EFECTO MEDICAMENTOSO NI A FAVOR NI EN CONTRA DEL MEDICAMENTO COMO SE EJEMPLIFICA EN LA FIGURA II.

RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL A LA NIFEDIPINA.-

UNO DE LOS CASOS PRESENTO DESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 5 MINUTOS DE LA PRIMERA DOSIS DE NIFEDIPINA Y LAS 6 PACIENTES--RESPONDIERON ENTRE LOS 5 y 10 MINUTOS POSTERIORES A LA SEGUNDA DOSIS--DE NIFEDIPINA, LO QUE SE MUESTRA EN EL CUADRO No. 1 Y QUE ESTA DE ---ACUERDO CON LO DESCRITO EN LA FARMACOLOGIA DE LA NIFEDIPINA (60,71,75, 76).

EVOLUCION DE LA PRESION ARTERIAL

EN LA GRAFICA No. 3 SE MUESTRA EL RANGO Y EL PROMEDIO DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA DE INGRESO, POSTERIOR A LOS 30 MINUTOS DE ADMINISTRAR NIFEDIPINA SUBLINGUAL Y DEL PRIMERO AL QUINTO DIA DE PUERPERIO OBSERVANDO QUE LA RESPUESTA INMEDIATA A LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA ES ADECUADA, PUES A LOS 30 MINUTOS LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA PROMEDIO FUE DE 145 mmHg Y LA DIASTOLICA DE 91 mmHg. Y EN EL PUERPERIO TRES DE LOS CASOS REQUIRIERON AGREGAR HIDRALAZINA ORAL 40 mgs. CADA 6/8 HORAS Y/O ALFAMETILDOPA 250 mgs. CADA 8-

HORAS AL NO LOGRAR UN CONTROL ADECUADO DE LA PRESION ARTERIAL ENTRE = EL SEGUNDO Y TERCER DIA DE PUERPERIO, POSTERIOR A LO CUAL LA EVOLU == CION DE LA CURVA ES SIMILAR A LA DE LAS OTRAS TRES PACIENTES EN LAS - CUALES SOLO SE USO NIFEDIPINA ORAL. LO ANTERIOR HABLA A FAVOR DE QUE LA NIFEDIPINA ES UTIL PARA EL CONTROL RAPIDO DE LA CRISIS HIPERTENSI- VA Y DE LA HIPERTENSION EN EL PUERPERIO INMEDIATO, SEA COMO FARMACO - UNICO O ASOCIADO A OTROS VASODILADORES.

RESPUESTA DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LA NIFEDIPINA.-

ESTA SE INCREMENTO EN PROMEDIO DE 10 LATIDOS POR MINUTO COMO LO OBSERVAMOS EN LA GRAFICA NO. 4 A EXCEPCION DE UNO DE LOS CASOS EN QUE NO SE MODIFICO, SIENDO ESTE EL UNICO EFECTO COLATERAL DE LA NIFE- DIPINA QUE SE PRESENTO EN FORMA LEVE COMO SE DESCRIBE EN LA LITERATU- RA. (76,77).

EVOLUCION.OBSTETRICA.-

EN 5 DE LAS PACIENTES SE REALIZO CESAREA, TENIENDO COMO IN- DICACION LA PREECLAMPSIA SEVERA CON CERVIX DESFAVORABLE, Y UN CASO -- POR MEDIO DE APLICACION INDICADA PROFILACTICA DE FORCEPS YA QUE PRE-- SENTO BUENA EVOLUCION DEL TRABAJO DE PARTO, QUE NO SE MODIFICO POR EL USO DE NIFEDIPINA A PESAR DEL EFECTO TOCOLITICO DESCRITO PARA ESTE -- FARMACO (69,72,73,74).

PERDIDA HEMATICA .-

LA PERDIDA ESTIMADA EN FORMA SUBJETIVA POR EL CIRUJANO FUE - DE 400 A 1000 ml., PERO TENIENDO EN CUENTA QUE 5 DE LOS 6 EVENTOS -- OBSTETRICOS FUERON CESAREA Y LA PERDIDA HEMATICA PARA ESTA CIRUGIA - SE CALCULA EN 1000 ml. (27), CONSIDERAMOS QUE LA NIFEDIPINA CON SU EFECTO RELAJANTE DEL MUSCULO LISO NO AUMENTA LA HEMORRAGIA TRANSPARTO POSTPARTO NI LA PERDIDA DE LOQUIOS HEMATICOS COMO VIMOS EN ESTAS- 6 PACIENTES, LA INVOLUCION UTERINA FUE LA ESPERADA DENTRO DE LO NORMAL.

RELACION PESO/APGAR.-

EN LA GRAFICA No. 5 OBSERVAMOS QUE LA RELACION DEL PESO/ -- APGAR ESTA DIRECTAMENTE RELACIONADA CON LA EDAD GESTACIONAL, Y A MENOR EDAD GESTACIONAL CORRESPONDE MENOR PESO Y MENOR APGAR, LO QUE -- ESTA DE ACUERDO A LO REFERIDO EN LA LITERATURA (19,21).

CONCLUSIONES

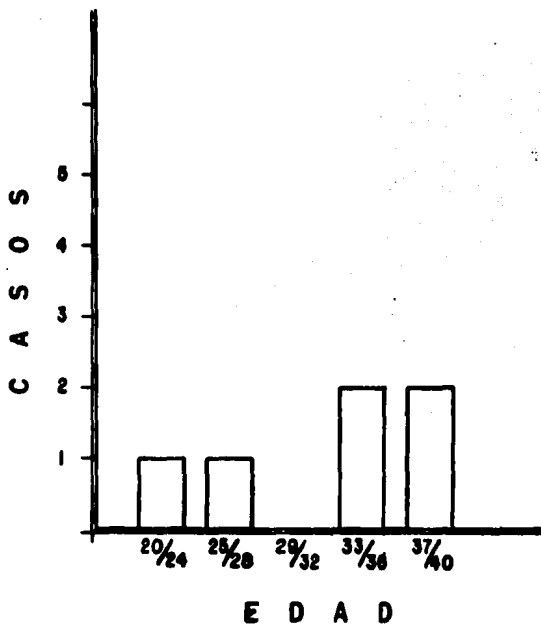
EL PEQUEÑO NUMERO DE LA MUESTRA ESTUDIADA NO NOS PERMITE OBTENER CONCLUSIONES, SIN EMBARGO EN BASE A LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO Y EN RELACION CON LOS OBJETIVOS SEÑALADOS ES POSIBLE INFERIR LOS SIGUIENTES PUNTOS:

- 1.- LA NIFEDIPINA ES UN FARMACO UTIL PARA EL CONTROL RAPIDO Y EFECTIVO DE LA CRISIS HIPERTENSIVA RELACIONADA CON EL EMBARAZO, Y TAMBIEN RESULTA EFICAZ EN EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL EN EL PUERPERIO, YA SEA COMO FARMACO UNICO O ASOCIADO A OTROS ANTIHIPERTENSORES.
- 2.- LA SEGURIDAD DEL EMPLEO DE ESTE FARMACO PARA EL BINOMIO MATERNO FETAL PARECE SER ADECUADA, PUES NO OBSERVAMOS COMPLICACION ALGUNA.
- 3.- LA NIFEDIPINA SEGURAMENTE OCASIONA CAMBIOS A NIVEL DE LA PERFUSION UTEROPLACENTARIA, LO QUE SE MANIFIESTA POR CAMBIOS EN EL REGISTRO CARDIOTOCOGRAFICO, LO QUE HACE NECESARIO ESTUDIOS DE LA PERFUSION UTEROPLACENTARIA.
- 4.- LAS REACCIONES SECUNDARIAS AL MEDICAMENTO A EXCEPCION DE TAQUICARDIA LEVE, AL NO PRESENTARSE EN NINGUNO DE LOS CASOS AUMENTA SU ELECCION EN EL TRATAMIENTO DE LA PACIENTE TOXEMICA.
- 5.- EL EFECTO RELAJANTE SOBRE EL MUSCULO LISO UTERINO NO SE APRECIO A LAS DOSIS ADMINISTRADAS PUES NO SE MODIFICO EL TRABAJO DE PARTO NI SE OBSERVARON DATOS DE ATONIA UTERINA NI INVOLUCION UTERINA, POR LO QUE ESTE EFECTO RELAJANTE MENCIONADO NO CONTRAINDICA SU USO EN LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA.

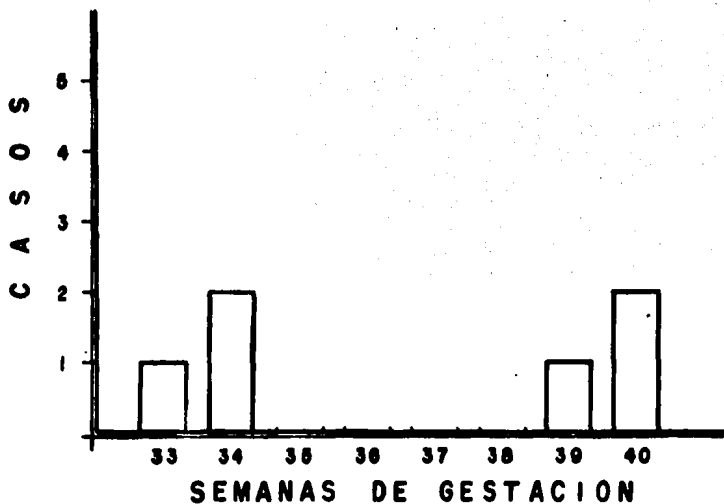
A PESAR DE LO ANTERIORMENTE SEÑALADO, ES NECESARIO PARA LOGRAR CONCLUSIONES DEFINITIVAS Y DETERMINAR LA INOCUIDAD DEL FARMACO ESTUDIAR UN MAYOR NUMERO DE PACIENTES CON Y SIN TRABAJO DE PARTO, REALIZAR ESTU-

DIOS DE PERFUSION UTEROPLACENTARIA, DE NIVELES DE NIFEDIPINA EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL Y SEGUIMIENTO DEL PRODUCTO CON ULTRASONIDO -- PARA DESCARTAR HEMORRAGIA INTRACRANEANA SECUNDARIA A NIFEDIPINA O PATOLOGIA A NIVEL DE CONDUCTO ARTERIOSO O DE FACTORES DE COAGULACION -- DEL NEONATO.

GRUPOS DE EDAD



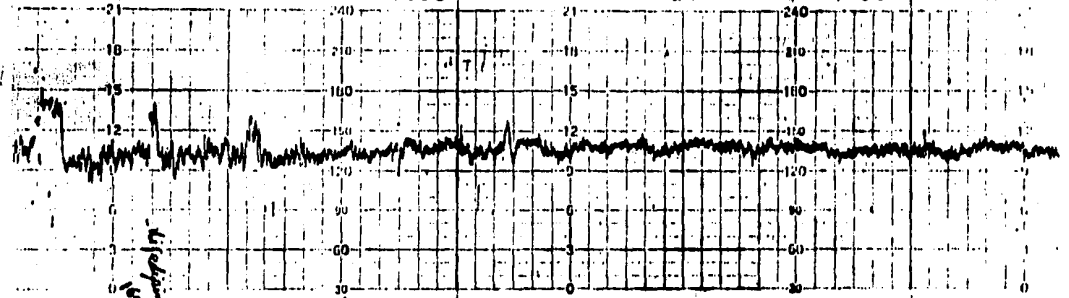
EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS



VANILLA™
Variable Density

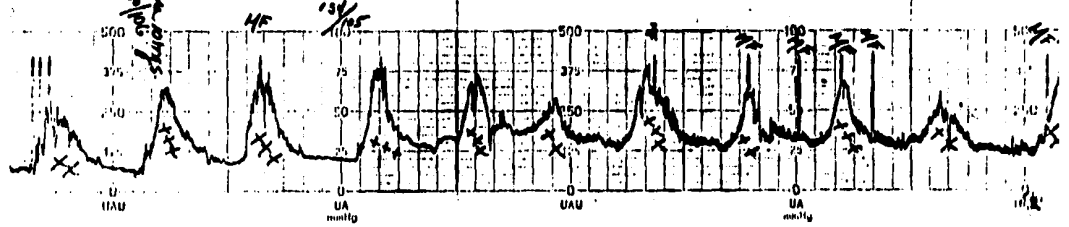
FHM
40568

FHM
40569



Highly variable

HF 134/65



UAM

UA
mmtfg

UAU

UA
mmtfg

VARIABLE
Variability Index

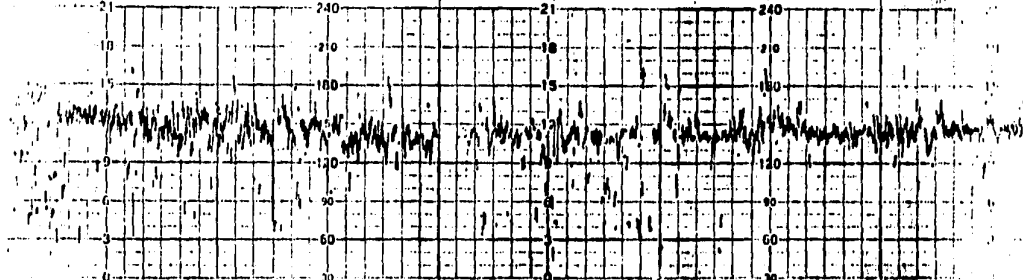


FHR
bpm
05684

VARIABLE
Variability Index



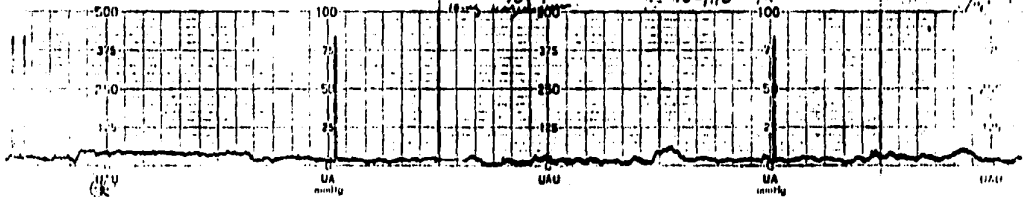
FHR
bpm
05685



DD 8 17%
100% 100%

162/110 MP

162/110



UA
mmHg

UA
mmHg

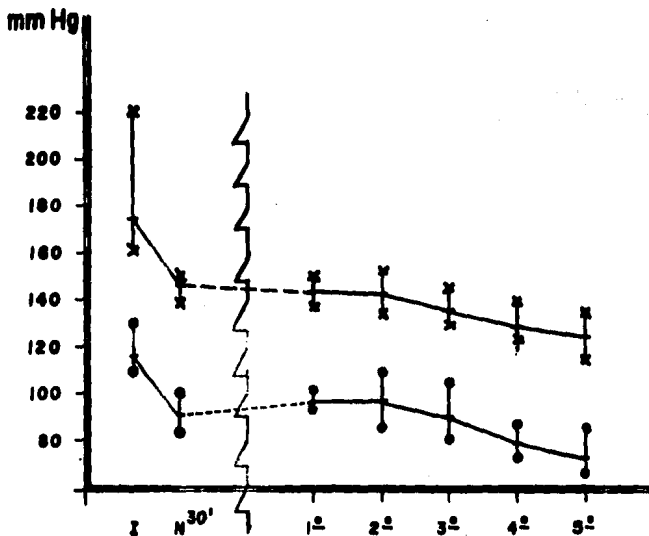
UA
mmHg

UA
mmHg

CUADRO I
RESPUESTA A LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA

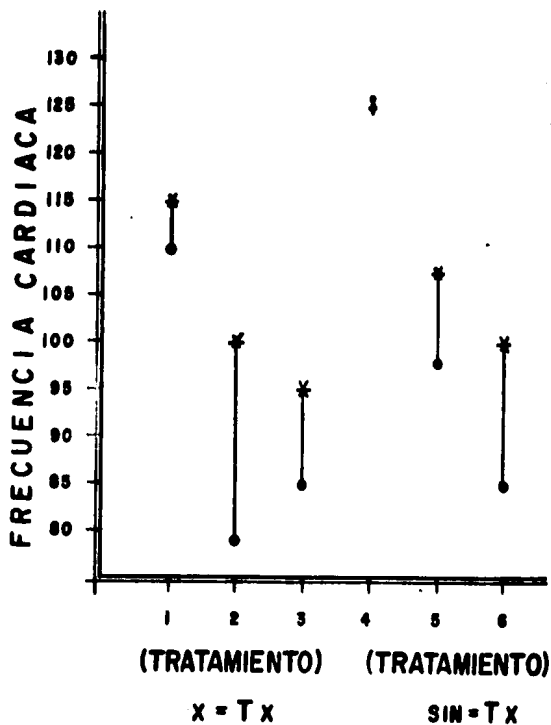
CASO	PRIMERA DOSIS		SEGUNDA DOSIS	
	TIEMPO	RESPUESTA	TIEMPO	RESPUESTA
1	10'	NO	5'	SI
2	10'	NO	25'	SI
3	5'	NO	9'	SI
4	10'	NO	10'	SI
5	10'	NO	10'	SI
6	10'	NO	10'	SI

EVOLUCION DE LA PRESION ARTERIAL

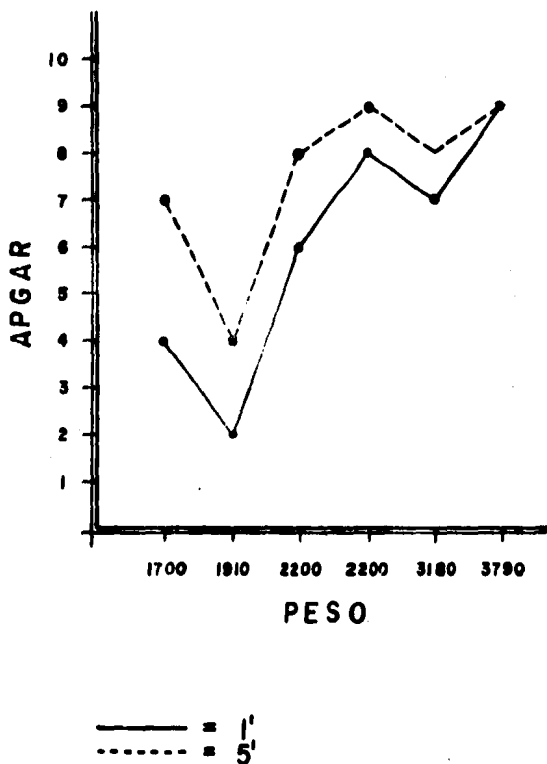


SIST. #
DIAST ●

RESPUESTA DE LA FRECUENCIA MATERNA A LA NIFEDIPINA



COMPARACION PESO-APGAR



BIBLIOGRAFIA

- 1.- HAESSELEIN, HC. HYPERTENSIVE DISEASE. MANUAL OF OBSTETRICS. LITTLE BROWN AND COMPANY BOSTON (BOSTON): 213:225. 1980.
- 2.- CRIADO, R.E.. PATOGENIA DE LA HIPERTENSION EN LA PREECLAMPSIA. REVISTA CLINICA ESPAÑOLA. 127 (4): 851-854. 1972.
- 3.- CHESLEY, L.C., DUFFES, G.M. HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY. APPLETON NEW YORK. 1978.
- 4.- DAVIES, A.M., GEOGRAPHICAL EPIDEMIOLOGY OF THE TOXEMIA OF PREGNANCY. ISRL. J. MED. 7. 788. 1971.
- 5.- LOPEZ-LLERA. M. LA TOXEMIA DEL EMBARAZO: LECCIONES BASICAS. PRIMERA EDICION. EDITORIAL LIMUSA. MEXICO. D.F. 1981.
- 6.- BECKER, CH., BENOWITZ, N. URGENCIAS HIPERTENSIVAS. CLINICAS - MEDICAS DE NORTEAMERICA. VOL. 1 125-138. 1979.
- 7.- CHESLEY. L. C.. HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY. APPLETON-NEW YORK. 1978.
- 8.- CHESLEY, L.C.. SUPERIMPOSED PREECLAMPSIA OR ECLAMPSIA. IN LM - PRITCHARD WILLIAMS OBSTETRICS. 14th ED. NEW YORK. APPLETON 685 1981.
- 9.- FINNERTY, F.A. HYPERTENSIVE EMERGENCIAS. IN LARGH JH EDS. HYPERTENSIVE MANUAL. MECHANISM, METHODS, MANAGEMENT. NEW YORK. 1974.
- 10.- KAPLAN, N.M. HIPERTENSION EN EL EMBARAZO EN HIPERTENSION CLINICA. ED. EL MANUAL MODERNO. MEXICO. 364. 1983.
- 11.- MEMORIAS DEL CURSO TEORICO PARA GINECOBETETRAS Y MEDICOS CIRUJANOS INTERESADOS EN LOS TEMAS DEL CURSO. MEXICO. D.F. 15 AL 19 DE MARZO DE 1982. FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA ACTUALIZACION. MEXICO. D.F. ASOCIACION MEXICANA DE GINECOBETETRICIA. 127 - 131. 1982.

- 12.- MEMORIAS DEL CURSO TEORICO PARA GINECOBSTETRAS Y MEDICOS CIRUJANOS INTERESADOS EN LOS TEMAS DEL CURSO. MEXICO, D.F. 15 AL 19 DE MARZO DE 1982. MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL EN LA TOXEMIA GRAVIDICA. MEXICO. D.F., ASOCIACION MEXICANA DE GINECOBSTETRICIA. 132-143. 1982.
- 13.- PERKINS, R.P. ATENCION DE LA PACIENTE EMBARAZADA HIPERTENSA. CLINICAS DE PERINATOLOGIA. MEXICO. 2: 319-333. 1980.
- 14.- ROMERO R., DUFFY, T.P. TRASTORNOS PLAQUETARIOS DEL EMBARAZO. CLINICAS DE PERINATOLOGIA. MEXICO 2: 335-355. 1980.
- 15.- KANNY, G.S., GERASALI J.R., COLOR FLUOROCEIN ANGIOGRAPHY IN THE TOXEMIA OF PREGNANCY. ARCH. OPHTAL. 87:383-388. 1980.
- 16.- BORROW, G., FERRIST, T. HYPERTENSION IN PREGNANCY. IN MEDICAL - COMPLICATIONS DURING PREGNANCY. W.B., SAUNDERS Co. PHILADELPHIA. 55-62. 1977.
- 17.- McCALL, M. L. CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM IN TOXEMIAS - OF PREGNANCY. SURG. GYNECOL. OBSTET. 89:715. 1979.
- 18.- TRUDINGER, B.J. PLATELETS AND INTRAUTERINE GROETH RETARDATION - IN PRE-ECLAMPSIA. BR. J. OBSTET. GYNECOL. 83: 284. 1978.
- 19.- MARCUCHAMER, M., RAMIREZ, E. AVILA, D.. PESO DEL RECIEN NACIDO-HIJO DE MADRE TOXEMICA. GINEC. OBSTET. MEX. 43(258)279-283. 1978.
- 20.- KLURKRT, H.B., GILES,H.R. THE ASSOCIATION OF MATERNAL AND NEO-NATAL THROMBOCYTOPHENIA IN HIGH-RISK PREGNANCIES. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 128-235. 1977.
- 21.- SHULTE, F.J., SCHREMPE, G., HINZA, G. MATERNAL TOXEMIA, FETAL - MALNUTRICION AND MOTOR BEHAVIOR OF DE NEW BORN. PEDIATRICS. 48 (6): 871-882. 1971.
- 22.- ALVARADO, V. G. CARACTERISTICAS Y PATOLOGIA DEL PRODUCTO DE -- MADRE TOXEMICA. CURSO MONOGRAFICO DE PERINATOLOGIA DEL CENTRO-HOSPITALARIO " 20 DE NOVIEMBRE ". I.S.S.S.T.E. 1972.
- 23.- ZUSPAN, F.. PROBLEMS ENCOUNTRD IN THE TREATMENT OF PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 131:591. 1978.

- 24.- McCALL, M. L. CEREBRAL CIRCULATION AND METABOLISM IN TOXEMIA OF PREGNANCY. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 66: 1015. 1973.
- 25.- CHESLEY, L.C. PREECLAMPSIA, POSTURE AND RENAL FUNCTION. OBSTET. GYNECOL. 38: 1. 1971.
- 26.- GOODLIN, R. GESTOSIS SEVERA CON EDEMA, PROTEINURIS E HIPERTENSION. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 132: 595. 1978.
- 27.- PRITCHARD, J. A. OBSTETRICIA DE WILLIAMS. 3a ED. MEXICO. SALVAT. 1980.
- 28.- TORRE BLANCO, J. HIPERTENSION Y EMBARAZO. COMPLICACIONES MEDICAS DURANTE EL EMBARAZO. ED. SOCIEDAD MEDICA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. 37: 1972.
- 29.- BRUNNER, H. R. VASCULAR DAMAGE IN HYPERTENSION. HOSP. PRACT. 10. 97. 1975.
- 30.- GOLDBY, F. S.. RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL PRESSURE AND THE PERMEABILITY OF ARTERIOLS TO CARBON PARTICLES IN ACUTE HYPERTENSION IN THE RAT. CARDIOVASCULAR RESEARCH. 6: 384. 1972.
- 31.- McCALL, M. L. CEREBRAL CIRCULATION AND METABOLISM IN TOXEMIA-OF PREGNANCY. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 66: 1015. 1973.
- 32.- RODRIGUEZ R.S. MANEJO INTEGRAL DE LA PREECLAMPSIA GRAVE Y E-CLAMPSIA EN EL HOSPITAL CENTRAL MILITAR. GINEC. OBSTET. MEX. RL. 23. 1977.
- 33.- VILLALOBOS, R. M. ESQUEMA TERAPEUTICO DE LA PREECLAMPSIA--ECLAMPSIA. GINEC. OBSTET. MEX. 45: 35. 1979.
- 34.- ASSALI, N. S.. BLOOD VOLUME IN PRE-ECLAMPSIA: FANTASY AND -- REALITY. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 129: 355. 1977.
- 35.- GALLERY, ED. M. PLASMA VOLUME CONTRACTION: A SIGNIFICANT FAC TOR IN BOTH PREGNANCY ASSOCIATED HYPERTENSION (PREECLAMPSIA) AND CHRONIC HYPERTENSION IN PREGNANCY. W. J. MED. NEW SERIES 48: 593. 1979.
- 36.- McLEAN, B.A. HYPOVOLEMIA PREECLAMPSIA AND DIURETICS. BRIT. J. OBSTET. GYNECOL. 85: 597. 1979.

- 37.- GANT, NF. F. HIPERTENSION EN EL EMBARAZO. MEXICO. EL MANUAL - MODERNO. 1980.
- 38.- LOPEZ LLERA, M. LA TOXEMIA DEL EMBARAZO. LECCIONES BASICAS. PRIMERA EDICION. ED. LIMUSA, MEXICO, D.F. 1981.
- 39.- GOODLIN R. GESTOSIS SEVERA CON EDEMA, PROTEINURIA E HIPERTENSION. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 132:595. 1978.
- 40.- GOODLIN, M. COAGULATIONS STUDIES ON THE PERIPHERAL CIRCULATION OF PATIENTS WITH TOXEMIA OF PREGNANCY. J. REPROD. MED. 6: 358. 1962.
- 41.- BRAIN, MC. MICROANGIOPATHIC HAEMOLYTIC ANAEMIA: THE POSSIBLE ROLE OF VASCULAR LESIONS IN PATHOGENESIS. BR. J. HAEMATOL. 358. 1962.
- 42.- REDMAN, C. W.G. EMPLEO DE ANTIHIPERTENSORES EN LA HIPERTENSION GRAVIDICA. GYNEC. OBSTET. TEMAS ACTUALES. 4:687. 1977.
- 43.- ARIAS, F., ZAMORA J. ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT AND PREGNANCY-OUTCOME IN PATIENTE WITH MILD CHRONIC HYPERTENSION OBSTET. GYNECOL. 53: 489. 1979.
- 44.- SYMONDS, E. M. CLINICS IN OBSTET AND GYNECOL. W.B. SAUDERS Co. LONDON DEC. 1977.
- 45.- QUNTED, M. K MOAR, V. A. HYPERTENSION DURING PREGNANCY WITH- AND WITHOUT SPECIFIC TREATMENT. BR. J. OBSTET. GYNECOL. 87: 19. 1980.
- 46.- CURENT, L. B., OLSON, R. W. EVALUATION OF A PROGRAM OF BED REST IN THE TREATMENT OF CHRONIC HYPERTENSION IN PREGNANCY. OBSTET GYNECOL 53: 336 1982.
- 47.- FRIEDMAN, E. A., NEFF, R.K. PREGNANCY HYPERTENSION. A. SISTEMATIC EVALUATION OF CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA. LITTETON, - Mass. PSG PUBLISHING. 1979.
- 48.- GANT, N. F., MADDEN, J.D. THE METABOLIC CLEARANCE RATE OF DEHYDROISOANDROSTERN THE EFECT OF THIAZIDE DIVRETICS IN NORMAL AND FUTURE PREECLAMPTIC PREGNANCIES. A. M. J. OBSTET -- GYNECOL. 123: 159. 1975.

- 49.- BRINKMAN, C. R., ASSALI, N. S., UTEROPLACENTAL HEMODYNAMIC -- RESPONSE TO ANTIHYPERTENSIVE DROUGS IN HIPERTENSIVE PREGNANCY SHEEP. IN LINDHEIMER M. D., ZUSPAN F.P., (eds): HYPERTENSION- IN PREGNANCY. NEW YORK, WILEY. 1976.
- 50.- PERKINS, J. PRITCHARD, P. ATENCION DE LA PACIENTE EMBARAZADA- HIPERTENSA. EN CLINICAS DE PERINATOLOGIA. ED. INTERAMERICANA. VOL 2. 1980.
- 51.- RABAU, I. PREGNANCY HYPERTENSION. LANCASTER ENGLAND. M.T.P. PRESS LIMITES. 1980.
- 52.- SMITH, R. W. CARDIOVASCULAR ALTERATIONS IN TOXEMIA. AM. J. -- OBSTET. GYNECOL. 107. 979. 1970.
- 53.- WOOD, M. S. HIPERTENSION Y ENFERMEDADES RENALES. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. TEMAS ACTUALES. VOL. 2: 423. 1981.
- 54.- CARITIS, S. N., MORISHIMA, H. O. THE EFFECT OF DIAZOXIDE ON -- UTERINE BLOOD FLOW IN PREGNAN SHEPP. OBSTET GYNECOL. 48: 464 1976.
- 55.- MICHAEL, C. A. INTRAVENOUS DIAZOXIDE IN THE TREATMENT OF SEVE RE PRE-ECLAMTIC toxemia and eclampsia. am. j. obst. gynecol. 13: 143. 1973.
- 56.- MORRIS, J. A. ARCE, J. HAMILTON, C. J. THE MANAGEMENT OF SEVE RE PREECLAMPSTA AND ECLAMPSTA WITH INTRAVENOUS DIAZOXIDE. OBSTET. GYNECOL. 49: 675: 1977.
- 57.- NEWMAN, S. WEIS, B. DIAZOXIDE FOR THE ACUTE CONTROL OF SEVERE HYPERTENSION COMPLICATIONS PREGNANCY. A PILOT STUDY. OBSTET. GYNECOL 53 SUPPLE: 50 1979.
- 58.- CANTOR, K. G. AULENDROF, F. FARMACOLOGIA DE LA NIFEDIPINA. ARZ NEIM FORCH. (DRUG-REST) 22. 1-14 1972.
- 59.- BRAUNWUALD, E. MECHANISM OF ACTION OF CALCIUM-CHANNEL BLOCK ING AGENTE. THE NEW INGLAND JOURNAL OF MEDICINE. VOL. 307. No. 26 1618-1627. 1982.
- 60.- HlighFIELD, P. BLOCKING DRUGS. FISIOLGY AND PHARMACOLOGY. PRIMARY CARDIOLOGY SUPPLEMENT. No. 2 40-49. 1983.

- 61.- CHAVEZ, R. I., CALCIOBLOQUEADORES O ANTAGONISTAS DEL CALCIO. ARCH. INST. NAL. CARDIOLOGIA. MEXICO. 52: 259 MAY-JUN 1982.
- 62.- HASHIMOTO, K, TAIRA, N. THE MODE OF HIPOTENSIVE ACTION OF-- NEWLY SYNTHETIZED SYNDOMINE DERIVATES. ARZNE. IM FORCH. 21: 1329. 1979.
- 63.- BRIONES, A. N. REACTIVITY OF ION FLUXES IN RAT AORTA DURING-- HYPERTENSION AND CIRCULATORY CONTROL. FED. PROC. 33: 133. 1974.
- 64.- HALGUINA, J. A. CHAVEZ, E., COSSIO, E. LOS MOVIMIENTOS DEL -- ION CALCIO EN LAS ESTRUCTURAS SUBCELULARES DEL CORAZON. ARCH. INST. NAL. CARDIOLOGIA. MEXICO. VOL 50 119-127. 1980.
- 65.- PEON, J., KABELA, E. ANALISIS DE LOS FACTORES QUE DETERMINAN LA CONTRACTILIDAD CARDIACA Y SU INFLUENCIA EN LA REGULACION-- DE LA FUNCION VENTRICULAR. ARC. INST. CARDIOLOGIA. MEXICO. 51: 571. 1981.
- 66.- REVES, J. KISSIN, I. CALCIUM ENTRY BLOCKERS: USES AND IMPLICA-- TIONS FOR ANESTHESIOLOGY. 57: 6 DEC. 1982.
- 67.- SEULMAN, H., GREENGARD, P. CALCIUM DEPENDENT PROTEIN FOSFORI-- LATHION SYSTEM IN MEMBRANES FROM VARIOUS TISSUES, AND ITS -- ACTIVATION. BIOCHEM. VOL 75: 11 NOV. 1978.
- 68.- VANHOUTLE, P. M., COHEN R. A. CALCIUM ENTRY BLOCKERS AND CAR-- DIOVASCULAR DESEASE. THE AM. J. OF CARDIOLOGY. VOL. 52 99A-- 103A JULY 20 1983.
- 69.- ZELIS, R., STEPHEN, F., CALCIUM INFLUX BLOCKERS AND VASCULAR-- SMOTH MUSCLE. ANNALS OF ENT. MED. 94: 1 JAN 1981.
- 70.- ZENCHETTI, A. LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO COMO TRATAMIENTO -- UNICO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL. 12th INTERNATIONAL NIFEDI-- PINE SYMPOSIUM EXCREPTA MEDICA. AMSTERDAM 1983.
- 71.- ZARET, G. M. TERAPEUTIC USES OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS. AFP-- VOL 27 No. 4 210-221 Ap 1983.
- 72.- MAIGAARD, S., FORMAN, A., ULMSTEN, U. COMPARARISON OF THE E-- FECTS OF NICARDIPINE AND NIFEDIPINE ON ISOLETED HUMAN MIOME-- TRIUM. GYNECOL. OBSTET. INVEST. 16: 354-366. 1983.

- 73.- HIDEKI, S. GABOR, H. NITRENDIPINA PROLONGS RAT PARTURITION: NO. CHANGES OCCUR IN PROGESTERONE WITH DRAWAL. ENDOCRINOLOGY VOL 115 NO. 3 959-961 1984.
- 74.- MICHEL, L., HAROLD, H. EFFECT OF NICARDIPINE HCL ON PREMATURE-
LY INDUCED UTERINE ACTIVITY IN THE PREGNANT RABBIT.
SYNTEX LABORATORIES. PALO ALTO. CA. Vol 65 No. 1 JAN 1985.
- 75.- WINNIFORD, M. D., HILLIS, L. D. CALCIUM ANTAGONIST IN PATIENTE
WITH CARDIOVASCULAR DISEASE. MEDICINE. VOL 64 No. 1 61-70 1983.
- 76.- BEER, N., GALLEGOS, I. COHEN, A. EFFICACY OF SUBLINGUAL NIFEDI
PINE IN ACUTE TREATMENT OF SISTEMIC HYPERTENSION. CHEST. 79: 5
571-574.
- 77.- CAND, S. B. CALCIUM CHANNEL BLOCKERS: PHARMACOLOGY AND THERA--
PEUTIC USES OF A NEW CLASS OF DRUGS. HOSPITAL FORMULARY. 376--
383. MARCH. 1982.
- 78.- HASHIMOTO, K., TAIRA, N., ONO, H. NIFEDIPINE, BASIS OF ITS ---
PHARMACOLOGICAL EFFECTS. ED. KOROKU H. UNIVERSITY OF TOKIO --
PRESS. TOKIO IST. INTERNATIONAL NIFEDIPINE SYMPOSIUM. NOV.
1973.
- 79.- GONZALEZ, V. M. TORRES, Z. M. CUAN, P.M. AREVILA, C. N. EFECTO
DE LA NIFEDIPINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
ESENCIAL. REVISTA MEDICA DEL IMSS. MEXICO. 397-407. 1984.
- 80.- ALCOCER, L., VIEYRA, J.J. GUAJARDO, J.S. NAJERA, A. CLINICA DE
HIPERTENSION ARTERIAL. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.A. VOL.
11, No. 1 45-48 1984.
- 81.- MAIGAARD, S., FORMAN, A., ANDERSSON, K.E. EFFECTES OF NIFEDI-
PINE ON HUMAN PLACENTAL ARTERIES. GYNECOL. OBSTET. INVEST. --
18: 217-224. 1984.
- 82.- ULMSTEN, M. TREATMENT OF NORMOTENSIVE AND HIPERTENSIVE PATIEN
TE WITH PRETERM LABOR USING ORAL NIFEDIPINE A CALCIUM ANTAGO-
NISTA. ARCH. GYNECOL 236: 69-72 1984.
- 83.- TREATMENT OF SEVERE PREGNANCY-ASSOCIATED HYPERTENSION WITH --
THE CALCIUM ANTAGONIST NIFEDIPINE. BRITISH JOURNAL OF OBSTE--
TRICS AND GYNEACOLOGY VOL 91 330-336 APRIL 1984.