



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

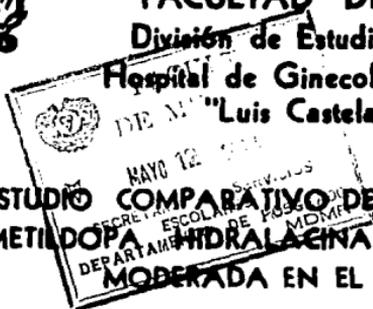
11217
164
2ej

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital de Ginecología y Obstetricia

"Luis Castelazo Ayala"



ESTUDIO COMPARATIVO DE NIFEDIPINA VERSUS METILDOPA Y HIDRALAZINA EN HIPERTENSION MODERADA EN EL EMBARAZO

E. Salgado

TESIS DE POSGRADO

Para obtener la Especialidad en GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

p r e s e n t a

Dr. Eugenio Salgado González

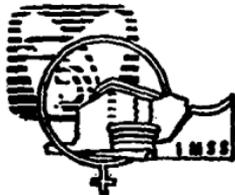
Aesor: Dra. Silvia E. Figueroa Giles

Colaboradores:

Dr. J. Edmundo Valdés Macho

Dr. Humberto Valdés Estrada

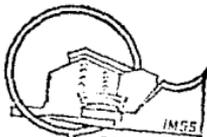
[Handwritten signature]



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



ENSEÑANZA HGO, "LUIS CASTELAZO AYALA" I.M.S.S.



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.

INTRODUCCION:

La hipertension arterial complica alrededor de un 10 % de todos los embarazos, ocupando una de las tres principales causas de morbi-mortalidad en la mujer embarazada y el feto, ya que dichas pacientes tienen una mayor predisposicion a desarrollar complicaciones letales, dentro de las cuales destacan de manera importante en la mujer la hemorragia cerebral, el abruptio placentae, la coagulacion intravascular diseminada, la falla hepatica y la falla renal aguda, en tanto que en el producto es causa de obito, parto pretermino y retraso en el crecimiento intrauterino entre otras, constituyendose, por ende, en un serio problema de salud publica. Es por ello que ha existido preocupacion por su diagnostico y tratamiento, desarrollandose diferentes esquemas terapeuticos con el fin de minimizar sus complicaciones. Dentro de los esquemas de tratamiento se ha destacado el uso de la alfa metildopa como un adecuado agente hipotensor en el embarazo. Paralelo a esto, se han desarrollado nuevos agentes hipotensores de entre los cuales destaca la nifedipina, un medicamento bloqueador de los canales del calcio, que ha demostrado su efectividad en la hipertension fuera del embarazo y que en estudios preliminares se habla de alentadores resultados en el tratamiento de las formas agudas y cronicas de la hipertension durante el embarazo, logrando beneficios para la madre sin provocar efectos deletereos en el producto.

Es por ello y en vista de que no existen suficientes estudios en la literatura mundial ni en nuestro pais sobre el uso de la nifedipina por via oral en la mujer embarazada con hipertension, comparandola con el esquema tradicional de la alfametildopa e hidralacina, por lo que consideramos de utilidad realizar un estudio en el cual se intento establecer si un esquema de nifedipina tiene mejores resultados en el manejo de dicho padecimiento.

ANTECEDENTES:

El primer reporte del uso de la nifedipina en la hipertension durante el embarazo, fue publicado en 1984 por los ingleses B.N.J Walters y C.W.G. Redman (1), los autores refieren en este articulo el uso de la nifedipina en 21 pacientes con hipertension cronica severa durante el embarazo con buenos resultados observando que si bien las drogas de eleccion en estos pacientes era la hidralacina y el diazoxido, estas tenian la desventaja de requerir la via parenteral, la cual ocasionaba una alta incidencia de efectos secundarios comparados con los de la nifedipina por via oral, que solo producia cefalea y rubor cutaneo, logrando un efecto hipotensor en pocos minutos, y que ademas tenia la caracteristica de ser facilmente administrado y de rapida y larga duracion sin causar serios efectos materno-fetales sin afectar el flujo sanguineo placentario. Refirieron tambien que habia reportes sobre el efecto de relajacion uterina de la nifedipina, sin embargo, no se observaron hemorragias uterinas importantes, por lo que era justificado seguir con la investigacion del uso de este medicamento.

En 1987 G. Constantine (2) publico un articulo en el cual se proponia a la nifedipina como un hipotensor de segunda linea en el embarazo ya que lograba controlar la presion sanguinea cuando no se lograba con otro esquema. Refiriendo que si bien la nifedipina era conocida como un potente relajante uterino con riesgo de hipotonia y hemorragia postparto, durante su estudio este riesgo no fue mayor que el de otras pacientes con otros esquemas terapeuticos. sugiriendo la necesidad de mas estudios en animales de laboratorio. R.A. Ahokas y B.M. Sibai (3) en un estudio realizado en 1988 con 12 ratas y embarazo a termino e hipertension, concuerdan que la nifedipina no produce efectos adversos sobre la circulacion uteroplacentario, ademas de controlar la hipertension. En el mismo año S.L. Lindow y cols. (4) reportan un estudio comparativo con nifedipina sublingual en 9 pacientes con toxemia severa vs un grupo control con el mismo numero de pacientes, con las mismas características, tratadas con un placebo, por medio de radioisotopos. Sin observar diferencias significativas en el flujo utero placentario en ambos grupos. Cabe observar que los autores coinciden con B.N.J. Walters y cols. (1) en cuanto a los efectos secundarios producidos por la nifedipina. concluyendo igualmente en que la nifedipina es un efectivo y seguro agente hipotensor en el tratamiento de la embarazada con hipertension.

Otro estudio presentado por K.P. Hanretty y cols en 1989 (5) en el que se mide el efecto de la nifedipina sobre el flujo utero-placentario, realizado por medio de flujometria doppler, en embarazos complicados con toxemia severa. Encontro que la nifedipina puede bajar la presion sanguinea sin comprometer el flujo sanguineo del feto.

Al igual que en los casos anteriores J.P. Pirhonen y cols. en 1990 (6) apuntan que con una dosis de 20 mg oral de nifedipina en embarazadas normotensas no se observan cambios en los patrones de frecuencia cardiaca fetal ni en la velocidad del flujo sanguineo en la arteria aorta toraxica ni umbilical; ademas de que las concentraciones de nifedipina en la madre no se correlacionaron con las respuestas hemodinamicas maternas o fetales. En cuanto a los efectos colaterales, uno de los 10 sujetos de estudio presento rubor facial y otro mareo leve. Por otra parte todos los niños nacieron en condiciones saludables, el peso promedio al nacer fue 3386gr., ninguno tuvo un Apgar al minuto menor de 7, con un curso neonatal sin eventualidades.

En 1990 el reporte del grupo de trabajo del programa nacional de educacion en la hipertension (7) indico sobre hipertension en el embarazo que: los bloqueadores de los canales del calcio tienen un efecto mayor sobre la musculatura lisa vascular que sobre el miocardio, resultando en un promisorio tratamiento de la hipertension. Sin embargo se ha reportado teratogenesis en ratas con 30 veces la dosis humana; no obstante la droga ha sido usada en embarazos avanzados para tratar la amenaza de parto pretermino, sin consecuencias adversas.

K. Fenakel y cols. en 1991 (8) realizan un estudio comparativo entre un esquema de tratamiento con nifedipina oral y sublingual vs un esquema de hidralacina intravenosa y oral en toxemia severa, en mujeres embarazadas entre la semana 26 y 36 de gestacion, encontrando lo siguiente: Un efectivo control de la presion sanguinea fue logrado con la nifedipina en el 95,8% de los sujetos comparado con el 68%

obtenido con la hidralacina; un producto desarrollo SFA con el esquema de nifedipina y II con el de hidralacina. Concluyendo que la nifedipina es un tratamiento efectivo, conveniente y de bajo costo para paciente con preeclampsia severa y no esta asociado a efectos colaterales indeseables.

B.M. Sibai a partir de su experiencia con el uso de la nifedipina en pacientes con hipertension refractaria a la metildopa e hidralacina y de una revision de la literatura sobre la hipertension cronica y el embarazo en 1991 (9) infiere que: la nifedipina es efectiva en el control de la presion sanguinea materna durante el embarazo, sin encontrar efectos fetales o neonatales adversos por lo que deberia ser usada solamente para hipertension severa refractaria a la metildopa o en el contexto de un ensayo clinico controlado.

Para finalizar J.J. Walker en 1991 (10) expone que la nifedipina es uno de los bloqueadores de los canales del calcio mas usados en hipertension primaria a las dosis terapeuticas de 10 mg cuatro veces al dia en el humano sin efectos colaterales importantes y con un efecto tocolitico leve.

MATERIAL Y METODO :

El estudio se efectuó en el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del 10. de Noviembre de 1993 al 31 de Enero de 1994 incluyendo a pacientes captadas en el area de hospitalizacion con los diagnosticos de hipertension arterial cronica moderada, toxemia moderada y a aquellas con hipertension arterial sistematica no clasificada, pero con rango de hasta 109 mmHg de Tension arterial diastolica, y que se encontraban por arriba de las 15 semanas de gestacion, de acuerdo a la fecha de su ultima menstruacion, utilizando los siguientes criterios de inclusion, exclusion y de eliminacion:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- * Pacientes embarazadas con una gestacion mayor o igual a las 15 semanas captadas en hospitalizacion con hipertension cronica moderada
- * Pacientes embarazadas con una gestacion mayor o igual a las 15 semanas captadas en hospitalizacion con toxemia moderada
- * Pacientes embarazadas con una gestacion mayor o igual a las 15 semanas captadas en hospitalizacion con hipertension arterial no clasificada con un rango de hasta 109 mmHg de presion diastolica

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- * Pacientes con edad gestacional menor a las 15 semanas por Fecha de ultima menstruacion
- * Hipertension cronica leve o severa
- * toxemia leve o severa

- * Pacientes diabeticas con colagenopatias
- * Pacientes con cardiopatias o nefropatias
- * Embarazos gemelares
- * Pacientes con Rh negativo

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- * Que la hipertension arterial en cualquiera de los casos progrese a la forma severa de la enfermedad
- * Que se abandone el tratamiento por intolerancia o deseo de la paciente
- * Que la paciente no acepte ser incluida en el estudio.

Durante la revision inicial se efectuo historia clinica y examen fisico completo, poniendo enfasis en la toma de la tension arterial de acuerdo con las normas establecidas por la American Heart association, considerando a la fase 1 de Korotkoff como presion sistolica y a la fase IV como la presion diastolica con fines de clasificacion, ademas se tomaron exámenes basicos de laboratorio (Biometria hematica, Quimica sanguinea y Examen general de orina), depuracion de creatinina y proteinas totales en orina de 24 hrs., cuenta de plaquetas y cuantificacion de ac. uricc. Asi como un estudio de ultrasonido, electrocardiograma y examen de fondo de ojo. Las pacientes se ubicaron de acuerdo al diagnostico de ingreso segun la clasificacion de la ACOG para los padecimientos hipertensivos asociados al embarazo en uno de los dos grupos formados (A y B); el grupo "A" se integro con las pacientes en quienes se establecio el diagnostico de toxemia y el grupo "B" se integro con aquellas con hipertension cronica. Cada grupo a su vez fue subdividido al azar en dos subgrupos de tratamiento, el primero con un esquema a base de nifedipina por via oral y el segundo con aquellas en quienes se manejo el esquema de alfametildopa e hidralacina. Aquellas pacientes que al ser captadas tenian un tratamiento antihipertensivo previamente establecido, fueron objeto de la interrupcion de dicha terapia, iniciandose en ellas el medicamento en estudio del grupo al cual fueron asignadas.

En el subgrupo con manejo a base de nifedipina, se utilizo una dosis inicial de 20 a 30 mg por dia con un maximo de 40 mg si era necesario, administrando 10 mg cada 6 u 8 horas por via oral, en caso de no lograrse un control adecuado con la nifedipina las pacientes fueron manejadas con otro agente antihipertensor o con el esquema tradicional de alfametildopa e hidralacina. En el subgrupo tratado con alfametildopa se inicio con una dosis de 500 a 750 mg por dia, con un rango maximo de 1.5 gr si era requerido. La hidralacina se agrego a las pacientes de este subgrupo en caso de no haber respuesta satisfactoria con la alfametildopa, de acuerdo a las dosis requeridas individualmente.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo fue mantener la presión sistólica por abajo de 140 mmHg y la diastólica por debajo de 90 mmHg. Al control de la tensión arterial, las pacientes se manejaron ambulatoriamente con un seguimiento periódico en consulta externa, cada 2 o 3 semanas con una vigilancia materno-fetal estrecha que incluyó un interrogatorio especial sobre los efectos indeseables experimentados durante el tratamiento, así como de la evolución del embarazo; además de una valoración física y de laboratorio muy estrecha.

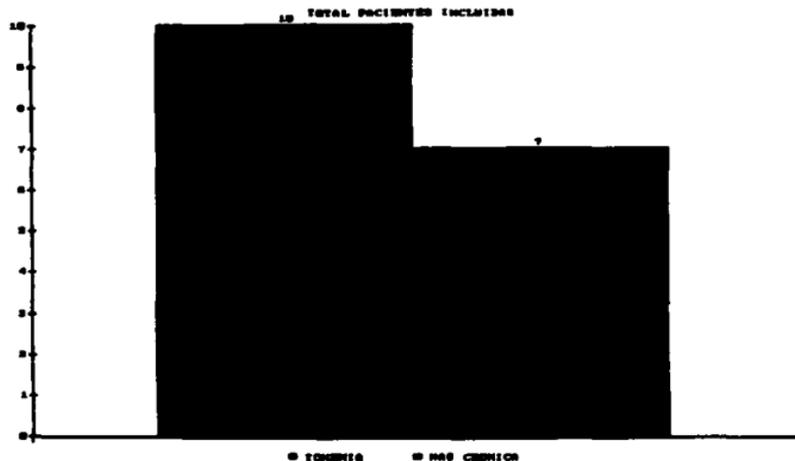
A partir de las 30 semanas de gestación, se agregó a la vigilancia fetal el estudio cardiotocográfico cada 2 o 3 semanas de acuerdo a las necesidades y el estudio ultrasonográfico en las mismas condiciones.

En las pacientes con hipertensión crónica con toxemia sobreagregada, se valoró su tratamiento en base a su evolución. En ambos grupos la vía de resolución del embarazo dependió de las condiciones obstétricas y del estado fetal. El neonato fue valorado por el servicio de pediatría con especial atención al peso, talla Apgar, edad gestacional y a la necesidad de utilizar otros recursos asistenciales hasta su egreso hospitalario.

RESULTADOS:

Se lograron captar 18 pacientes que reunian los requisitos de inclusion, eliminando a una de las pacientes por que al momento del cierre de la investigacion aun no se habia resuelto el embarazo, sin embargo, es importante hacer notar que dicha paciente pertenecia al grupo de Hipertension cronica manejada con el esquema de Nifedipina desde las 31 semanas de gestacion habiendo alcanzado al cierre del protocolo las 34 semanas de gestacion con una adecuada respuesta al tratamiento.

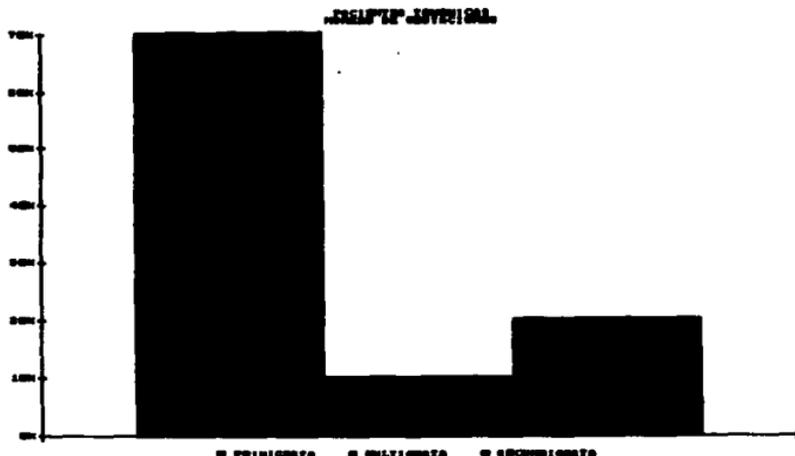
Con las 17 pacientes incluidas, se integraron dos grupos de manejo, el primero con pacientes Toxemicas (TOX) formado por 10 pacientes (59%) e hipertensas cronicas la segunda (HASC) con las restantes 7 pacientes (41%).



Cada uno de los grupos a su vez fue dividido en forma aleatoria en dos categorias de acuerdo al manejo establecido en ellas, el primer grupo fue tratada con el esquema a base de Nifedipina y el segundo con el esquema tradicional de alfametildopa e hidralacina.

GRUPO DE PACIENTES TOXEMICAS:

Este grupo se integro con 10 pacientes en las cuales la edad media se encontraba en los 23 años. el 70 % (7) eran mujeres primigestas, 20% secundigestas (2) y el 10% (1) multigesta.



La edad gestacional media a la captación fue a las 35 semanas con un rango de +-4. El promedio de días en tratamiento fue de 24. El 50% (5) fueron manejadas con el esquema de alfametil dopa e hidralacina (AMD-HLC) y el otro 50% con Nifedipina (5) lográndose el control de la hipertensión en el 80% (4) de los casos en el primer grupo a las 6 horas y el 100% (5) con el segundo esquema en el mismo lapso de tiempo. Aunque el 40% de las pacientes manejadas con nifedipina habían sido manejadas previamente con el esquema de AMD-HLC.

Clinicamente en el 90% (9) del total de los casos la edad gestacional concordaba con la edad clínica y por ultrasonido y solo en el 10% (1) se sospecho la existencia de un retardo en el crecimiento previo al inicio del tratamiento, el cual fue confirmado al nacimiento.

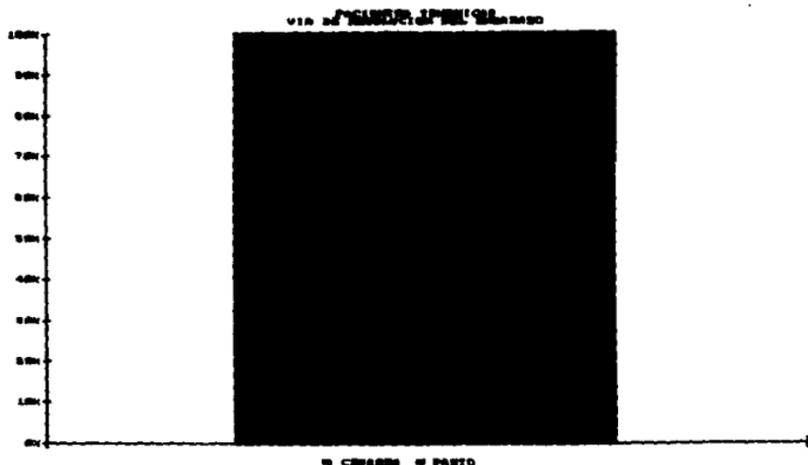
Al examen de fondo de ojo solo el 20% (2) mostraba datos de vasoespamo focal, y el 100% tenía electrocardiograma normal.

El 40% (4) de las pacientes cursaba con infección de vías urinarias, así como el 30% tenía cifras de ac. urico mayor a 5 al momento de la captación.

El 50% (5) del total de los casos alcanzaron una edad gestacional mayor a las 37 semanas, con un promedio de control 2

semanas a partir de la captacion e inicio del tratamiento, 3 (30%) de las cuales pertenecian al grupo de la nifedipina y 2 (20%) al de AMD-HLC.

El 70% (7) de los embarazos fue resuelto por via abdominal. El 30% (3) correspondientes a resolucion por via vaginal pertenecian al grupo de manejo con nifedipina.



Del total de los embarazos resueltos por cesarea, El 57% (4) desarrollo toxemia severa lo que determino la interrupcion de embarazo, de los cuales 42% (3) pertenecian al grupo de la AMD-HLC. El 23% (2) presentaron sufrimiento fetal agudo como indicacion de interrupcion de la gestacion (uno de cada categoria), y 11% (1) perteneciente al grupo de la nifedipina tuvo presentacion pelvica con Trabajo de parto como indicacion para la misma.

El 50 % de los productos (4 del grupo de la nifedipina y 1 del grupo de AMD-HLC), fue calificado por pediatria como sanos de termino que cursaron con evolucion satisfactoria y tiempo de estancia hospitalaria de 4 dias en promedio en ambos grupos, 10% (1) presentaron Retardo en el crecimiento intrauterino confirmando el diagnostico que de el se habia hecho previo al inicio del tratamiento con nifedipina, en tanto que el 40% (4) fue calificado como pretermino con una estancia minima de 2 semanas y una maxima de 7 semanas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSION CRONICA:

Este grupo se integro con 7 pacientes cuya edad media era de 33 años, 71.4% (5) eran multigestas y 28.6 % (2) eran primigestas, solo 2 (28.6%) de las pacientes refirieron antecedente de hipertension previa al embarazo y en ambos casos se habia recibido tratamiento antihipertensivo con AMD por lo que continuaron con dicho manejo en el grupo correspondiente.

El 71 % (5) presentaban obesidad previa al embarazo y al examen de fondo de ojo presentaban retinopatía grado II, y el 14% (1) reporto un electrocardiograma con datos de hipertrofia ventricular izquierda.

La edad gestacional media a la cual fueron captadas las pacientes fue de 34 semanas.

El 57.1% (4) de las pacientes fue manejado con el esquema de alfametildopa y el 42 % (3) con el esquema de nifedipina. En ambos grupos el control de la hipertension se logro al 100% a las 6 horas.

El 28.5% presentaba infeccion de vias urinarias al momento de la captacion y solo el 14% (1) presentaba proteinuria de 100 m, en tanto que en el resto (86%) era negativa.

La via de interrupcion abdominal se refirio en el 57.1% (4) de los casos, correspondiendo 23.5% (2) al grupo de la nifedipina con indicacion para el procedimiento de hipomotilidad fetal persistente en el 11.7 % (1) y SFA en el restante 11.7 (1) del mismo grupo. En

tanto que la indicacion para cesarea en el grupo de la AMD-HLC fue la DCP en los 2 casos manejados (23.5%).

En el 100 % de los embarazos de ambos grupos se califico a los productos como sanos con edad gestacional de termino que cursaron con evolucion satisfactoria posterior a la conclusion del embarazo, con una estancia promedio de 4 dias.

CONCLUSIONES:

Durante el estudio pudimos confirmar algunas de las aseveraciones epidemiológicas que ya se conocen acerca de las pacientes toxémicas e hipertensas crónicas, así mismo, observamos lo que otros autores ya han publicado acerca del control logrado sobre la hipertensión en el embarazo con un esquema antihipertensor a base de nifedipina, no pudimos observar los efectos secundarios en las pacientes que otros autores señalan como el rubor facial o los mareos, así como tampoco la presencia de sangrados transvaginales.

En cuanto a efectos deletéreos sobre los productos, observamos la misma frecuencia de sufrimiento fetal en el manejo con ambos esquemas, aunque sí se observó en las pacientes una tendencia mayor hacia la descompensación en el control de la hipertensión en las pacientes manejadas con el esquema tradicional de AMD-HLC.

Si bien los resultados obtenidos son alentadores los autores de estudio reconocemos que no fue posible corroborar nuestra hipótesis principal, tal vez debido al tamaño de la muestra, pero sí se logró observar que la hipótesis nula, en la que se expuso que la nifedipina era un agente antihipertensor tan seguro y eficaz para el control de la hipertensión en la paciente toxémica y en la hipertensa crónica como el esquema de alfametildopa e hidralacina es un hecho. Si bien no demostró ser mejor que el esquema tradicional, consideramos que la nifedipina debe ser tomada como una opción válida en el manejo de estas patologías, por lo que se requiere de más amplios estudios sobre la misma.

CITAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Walters B.N.J. y Redman C.W:G . Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 91: 330-336. Abril 1984.
- 2.- Constantine G. y Cols. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 94:1136-1142. December 1987
- 3.- Ahokas R.A. y Cols. Nifedipine does not adversely affect uteroplacental blood flow in the hypertensive term-pregnant rate. Am J Obstet Gynecol. 159: 1440-5. 1988
- 4.- Lindow S. W. y Cols. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 95:1276-1281. 1988
- 5.- Hanretty K. P. y Cols. Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe pre-eclampsia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 299:1205-1206. 1989
- 6.- Pirhonen J.P. y Cols. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: Nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. Obstet Gynecol. 76: 807-811. 1990.
- 7.- National High blood pressure education program working group. Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 163: 1689-1712. 1990
- 8.- Fenakel K. y Cols. Nifedipine in treatment of severe pre-eclampsia. Obstet Gynecol. 77: 331-337. 1991
- 9.- Sibai B.M. . Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 78: 451-461. 1991
- 10.- Walker J. J. . Tratamiento con antihipertensores durante el embarazo, la pre-eclampsia y eclampsia. Clin Perinatol. 18 (4): 825-851. 1991