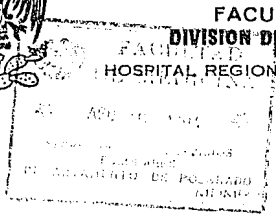


11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

36  
2ej



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL IGNACIO ZARAGOZA"

ISSSTE

EFFECTOS MATERNOS, FETALES Y TOCOLITICOS  
DE LA NIFEDIPINA EN EL TRABAJO DE PARTO  
PRETERMINO.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :

DR. CARLOS RENE CASAS ARGUELLES

ASESOR: DRA. RAYMONDE CAJUSTE BONTEMPS



ISSSTE

México, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México

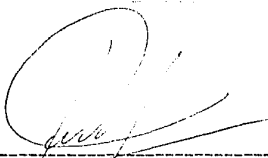


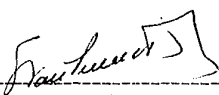
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

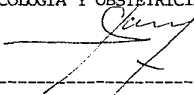
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

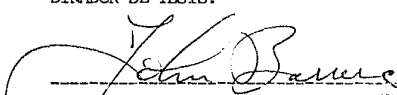
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

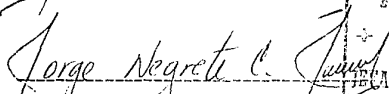
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

  
-----  
DRA RAYMONDE CAJUSTE BONTEMPS.  
MEDICO ADSCRITO DEL SERV. PERINATOLOGIA  
ASESOR DE TESIS.

  
-----  
D.R. RICARDO E. VAN PRATT MARQUEZ.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y COORDINADOR  
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

  
-----  
DR. RAMON CARPIO SOLIS  
PROFESOR ADJUNTO, JEFE DE ENSEÑANZA  
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Y COOR-  
DINADOR DE TESIS.

  
-----  
DR. JUAN MANUEL BARRERA RAMIREZ  
JEFE DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

  
-----  
DR. JORGE NEGRETE CORONA  
COORDINADOR DE CAPACITACION, INVESTIGACION  
Y DESARROLLO.

I. S. S. S. T. E.  
HOSPITAL GRAL. IGNACIO ZARAGOZA  
SERVICIO MEDICO

MAR 7 1993

SECRETARIA DE ENSEÑANZA

## DEDICATORIA

A DIOS:

POR LA VIDA QUE MEDIO,ASI COMO LA OPORTUNIDAD  
PARA LLEGAR A REALIZAR ESTA META QUE TANTO  
DESEABA.

A MI MADRE:

LA CUAL SIMPRE ANTES QUE MADRE,HA SIDO MI  
MEJOR AMIGA Y ME HA DADO LA CONFIANZA Y  
APOYO EN TODAS MIS METAS;GRACIAS POR TODO  
ELLO,MAMA.

A LA DRA. RAYMONDE CAJUSTE BONTEMPS.  
POR HABER ACEPTADO SER MI ASESOR EN ESTE TRABAJO  
Y QUE AGRADEZCO INFINITAMENTE.

A TODAS LAS PACIENTES:  
QUE DURANTE 3 ANOS ME DIERON LA CONFIANZA  
Y ACEPTACION CIEGA Y QUE ESPERO NO HABERLAS  
DEFRAUDADO, YA QUE TODAS ELLAS FUERON LOS  
PILARES PARA LOS CONOCIMIENTOS Y HABILIDADES  
QUE AHORA CONSERVO.

A TODOS MIS MAESTROS:  
POR LAS ENSEÑANZAS Y EXPERIENCIAS QUE ME  
TRANSMITIERON EN FORMA DESINTERESADA.

AL SR. CARLOS GREEN LOPEZ:  
A QUIEN LE RECONOZCO UNA GRAN CALIDEZ  
HUMANA, UN DESINTERES TOTAL Y UNA GRAN  
DISPONIBILIDAD PARA AYUDAR A QUIEN NE  
CESITA DE EL.

A MIS AMIGOS:  
CON QUIENES COMPARTI MOMENTOS DE ALEGRIA,  
STRESS Y TRISTEZA, LOS CUALES SIRVIERON  
PARA UNIRNOS MAS Y NO OLVIDARNOS.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
FARMACOLOGIA .....	3
HIPOTESIS .....	5
OBJETIVOS .....	6
MATERIAL Y METODO .....	7
RESULTADOS .....	8
CONCLUSIONES .....	10
COMENTARIO .....	11
PROPUESTAS.....	12
BIBLIOGRAFIA .....	13

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

El parto pretérmino ha sido y sigue siendo un capítulo controvertido dentro del ámbito de la ginecología y obstetricia, constituyendo un problema de Salud Pública. Hasta el momento actual se desconoce con precisión aquellos factores desencadenantes que originan el parto de término y por consiguiente con mayor importancia aquellos que intervienen en el trabajo de parto pretérmino(3).

Se han enumerado múltiples factores entre los cuales se mencionan a -- las infecciones de vías urinarias y cervicovaginitis por su mayor asociación. Identificando estos factores es posible llevar a cabo medidas de prevención y -- tratamiento(3,4).

Cuando nos referimos al manejo del parto pretérmino hacemos uso de diferentes agentes tocolíticos cuyo mecanismo de acción y objetivo final es la inhibición del proceso contractil del miometrio tomando en cuenta que juega un papel importante el ión calcio(5,9).

La incidencia del parto pretérmino constituye el 6 al 12% del total de embarazos. El problema del nacimiento prematuro continúa frustrando al obstetra -- por las complicaciones que conlleva la inmadurez y prematuridad per se (12).

El aumento en la concentración libre de calcio intracelular depende de la entrada de éste al interior del citoplasma de la fibra a través de canales -- específicos que son activados por estímulos que llevan a la despolarización(9); en base a esto un medicamento que por su acción farmacológica bloquee los canales del calcio, tiene como uno de sus efectos el inhibir la actividad uterina(2,5 y 6). Esquema 1.

La nifedipina es un antagonista del calcio utilizado en farmacología -- para el tratamiento de crisis de angor pectoris e hipertensión arterial(6), conociéndose su efecto inhibitorio de la contractilidad uterina en animales(11,13), in-vitro, en mujeres fuera del edo. gravido(6), embarazadas hipertensas(8,10,16) y -- durante el puerperio.

La disponibilidad del calcio por las células y su acoplamiento electro -- magnético dependen del funcionamiento adecuado de las vías ó canales de la membrana celular que regulan el paso del ión calcio; el primero, gobernado por agentes químicos que actúan sobre receptores específicos de membrana como la oxitocina y las prostaglandinas, llamado "Canal operativo de receptores"(ROC); el segundo más importante y específico que el anterior llamado "Canal de potencial sensiti-

vo "(POC),operado por los cambios de potencial eléctrico de la membrana que favorecen a la penetración del calcio cuando se presenta la despolarización,susceptible de ser bloqueado por los antagonistas del calcio(1,5,9).

Debido a todo lo mencionado se hace necesario e indispensable conocer nuevos horizontes de tratamiento encaminados a disminuir el alto índice de morbi mortalidad perinatal que es aproximadamente del 75% en lo que se refiere a la amenaza de parto pretérmino(16).

Al encontrar un metodo eficaz de inhibición del trabajo de parto pretérmino en un periodo corto,no solo beneficia al binomio madre-hijo sino a la institución,disminuyendole el costo de atención de todos y cada uno de los pacientes atendidos.



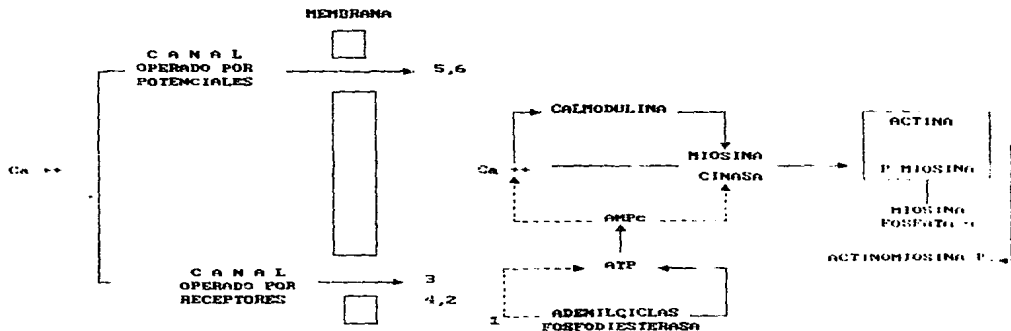
vo "(POC), operado por los cambios de potencial eléctrico de la membrana que favorecen a la penetración del calcio cuando se presenta la despolarización, susceptible de ser bloqueado por los antagonistas del calcio(1,5,9).

Debido a todo lo mencionado se hace necesario e indispensable conocer nuevos horizontes de tratamiento encaminados a disminuir el alto índice de morbilidad perinatal que es aproximadamente del 75% en lo que se refiere a la amenaza de parto pretérmino(16).

Al encontrar un método eficaz de inhibición del trabajo de parto pretérmino en un período corto, no solo beneficia al binomio madre-hijo sino a la institución, disminuyéndole el costo de atención de todos y cada uno de los pacientes atendidos.

HOSPITAL REG. "GRAL. I. ZARAGOZA"  
I. S. S. S. T. E.

ESQUEMA SIMPLIFICADO DE LOS MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA CONTRACCION DE LA FIBRA MUSCULAR LISA Y SITIOS DE ACCION DE LOS TOCOLITICOS



- 1 D. ADRENERGICOS
- 2 INHIBIDORES DE PC
- 3 REPOSO Y VOLUMEN

- 4 ETANOL
- 5 SULFATO DE MG
- 6 ANTAGONISTA DEL Ca ++

ESTIMULACION -----  
INHIBICION -----

## FARMACOLOGIA

## NIFEDIPINA (ADALAT CAPS.).

Composición: Cada capsula contiene: Nifedipina que es un Ester dimetílico del ácido-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(0-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxílico 10mg. excipiente, C.b.

Su principio activo es la nifedipina, que pertenece a una nueva clase de -- sustancias desarrolladas en los laboratorios de investigación de Bayer; la dihidropirina no tiene parentesco químico con los medicamentos empleados hasta ahora en el -- tratamiento de la insuficiencia coronaria ó la hipertensión arterial.

La nifedipina se absorbe casi por completo después de su administración oral y se encuentran concentraciones máximas a los 30 minutos. La biodisponibilidad después de su ingestión oral es de 61 a 68%. Se metaboliza casi por completo en el hígado y se excreta de 70 a 80% como metabolito inactivo a través del riñón. La vida media de eliminación es casi de 2.5 hrs.

Estudios in vitro han demostrado que la nifedipina es un potente inhibidor de las contracciones uterinas en los tejidos no gestacionales, gestacionales, postparto.

La nifedipina inhibe las contracciones espontáneas e inducidas por oxitocina, metilergometrina, calcio, cloruro de potasio ó prostaglandinas.

En estudios clínicos, la nifedipina disminuye eficazmente la actividad miométril en mujeres con trabajo de parto pretérmino, dismenorrea primaria y contracciones inducidas por prostaglandinas durante el aborto del 2do. trimestre.

Los efectos secundarios de los bloqueadores de los canales del calcio producen vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. En el tratamiento del trabajo de parto pretérmino con la nifedipina la presión arterial diastólica disminuye y la frecuencia cardíaca aumenta. El efecto secundario más frecuente es el rubor facial transitorio, pero también han ocurrido náuseas y cefalea.

En estudios con humanos, los datos son dispersos pero no hay pruebas de que la nifedipina afecte al feto. Las calificaciones de apgar son normales y no ha habido muertes fetales relacionadas.

La valoración al año de edad de niños expuestos a la tocolisis con nifedipina in útero demostró que todos se encontraban vivos y en buen estado.

Las Contraindicaciones del medicamento se relacionan a pacientes con hiper sensibilidad conocida al medicamento.

## H I P O T E S I S

Siendo la nifedipina un fármaco antagonista del calcio tendrá eficacia como agente tocolítico - en la amenaza de parto pretérmino.

Conociendo de antemano los efectos hipotensores de la nifedipina en pacientes con hipertensión, tendrá repercusiones sobre las cifras tensionales maternas causando hipotensión y que se reflejan indirectamente sobre la frecuencia cardiaca fetal produciendo taquicardia cuando este fármaco es utilizado como uteroinhibidor en embarazadas normotensas.

## O B J E T I V O S

Utilizar como alternativa a los antagonistas del calcio como es la nifedipina, en la inhibición del trabajo de parto pretérmino, siendo este un medicamento asequible y con menos efectos colaterales que otro tipo de uteroinhibidores, por ejemplo los betamiméticos ó el Sulfato de magnesio produciendo este último depresión del sistema nervioso central.

Se trata de un estudio descriptivo,abierto,observacional,prospectivo y transversal.En donde se incluyen 30 pacientes del sexo femenino en estado de gravidez,las cuales fueron tomadas de acuerdo a los criterios de inclusion.

Todas las pacientes derochhabientes de las clínicas Pantitlan,Neza,Moctezuma,Balbuena,Texcoco y Valle de Aragón que lleguen al servicio de urgencias toco-admisión del Hospital Reg. "Gral. Ignacio Zaragoza" con embarazo entre las 28 a 36 semanas de gestación en trabajo de parto pretérmino que cumplan los criterios de inclusion del 1ro. de Mayo al 31 de Agosto de 1993.

Después de haberse establecido el diagnóstico de Amenaza de parto pretérmino se ingresaron a la unidad de toco-cirugia en donde se interrogo sobre los siguientes datos:Nombre,expediente,edad de la paciente,edad gestacional,número de gestaciones,partos,abortos,cesáreas,se revisaron las condiciones cervicales incluyendose todas - las que presentaron un indice tocolitico igual ó menor de 4.

Se incluyeron las pacientes que presentaban las siguientes características: Edad materna de 18 a 35 años,edad gestacional definida desde las 28 a las 36 semanas,indice tocolitico de 1 hasta 4 puntos,no ingesta de otro medicamento tocolitico, que no cursen con enfermedades sistémicas y crónico-degenerativas.

Se excluyeron las pacientes que presentaban las siguientes características: Edad gestacional incierta,ingesta de tocoliticos,con enfermedad crónico-degenerativas,indice tocolitico mayor de 4 puntos,con coriamniotitis,R.P.M.,D.P.P.N.I.,placenta previa,hidramnios,oligohidramnios,malformaciones fetales mayores y no aceptación por parte de la paciente.

En todos los casos se realizará previa a la administración del fármaco y en - los tiempos posteriores los siguientes estudios:Registro Tococardiográfico basal,30- y 60 minutos;registro de la frecuencia cardiaca materna y fetal,T/A.,temperatura,frecuencia respiratoria basal,30 y 60 minutos.

En todos los casos se les administrará una dosis de ataque consistente en capsulas masticables de 20mg. dosis inicial y dependiendo de la respuesta 10mg a los 30 y 60 minutos,con una dosis de mantenimiento de 20mg. c/6 hrs. durante las primeras - 24 hrs y 10-20mg. c/8 hrs. posteriormente.

## R E S U L T A D O S

Los resultados de este estudio muestran que la amenaza de parto pretérmino fué mayor en las pacientes que presentaban una edad de 25 a 30 años(Graf.1)

De acuerdo al antecedente en el número de gestaciones hubo una mayor - incidencia en las gestas: 11 (graf. 2).

La dosis media de administración de la nifedipina masticada utilizada fué de 40mg durante un tiempo de 2 hrs. aproximadamente(graf. 3).

La amenaza de parto pretérmino predomino entre las 30 a 32 semanas de gestación en la población estudiada(graf. 4).

En cuanto a la distribución en relación al índice tocolítico fué como se muestra de la siguiente manera:(graf. 5).

No. Pacientes:	Indice Tocolítico:	Porcentaje:
12	2	40%
13	3	43.3%
5	4	16.7%

Fuente:Arch.: HIRGIZ.

Se mantuvo en vigilancia la frecuencia cardiaca fetal(FCF) y la T/A, no se encontraron variaciones importantes en la FCF en promedio de 150 latidos por minuto y la T/A solo presento minimos decensos de 110/70 a 100/60, si se observó ligera taquicardia materna de hasta 100 latidos por minuto.

Durante la uteroinhibición se mantuvo observando el tiempo en corregir la actividad uterina(AU) y se encontro que a los 45 minutos de haber iniciado el manejo con nifedipina había disminución de la actividad uterina y en termino de 2 horas había cedido completamente(graf.6).

Observandose recidiva al día siguiente en dos pacientes, pero esto era por no haber administrado el medicamento con el horario indicado, pero de seguir el manejo planteado se encontraron resultados satisfactorios.



En 28 pacientes(93%) se logró la uteroinhibición y en 2 pacientes(7%) no se logró tal objetivo, ya que presentaron efectos secundarios del medicamento como hipotensión y taquicardia fetal persistente, por lo que se optó por cambiar a otro tipo de uteroinhibidor(graf. 7).

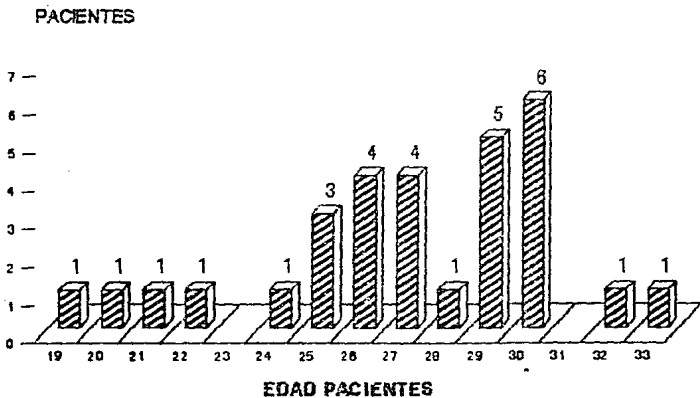
El resultado final del estudio estadístico es  $p < 0.9$ .

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

# HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

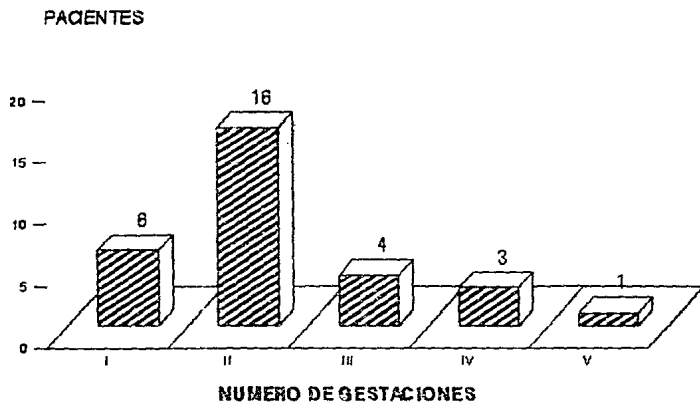
I. S. S. T. E.

EDAD DE PACIENTES



GRAFICA 1

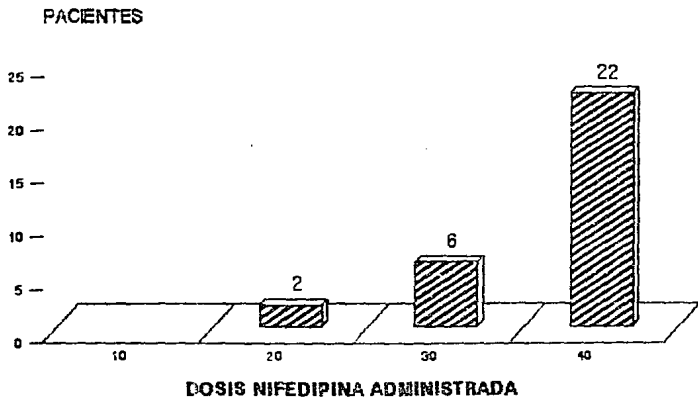
HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "  
I.S.S.S.T.E.  
NUMERO DE GESTACIONES



GRAFICA 2

# HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

I. S. S. T. E.  
DOSIS TOTAL

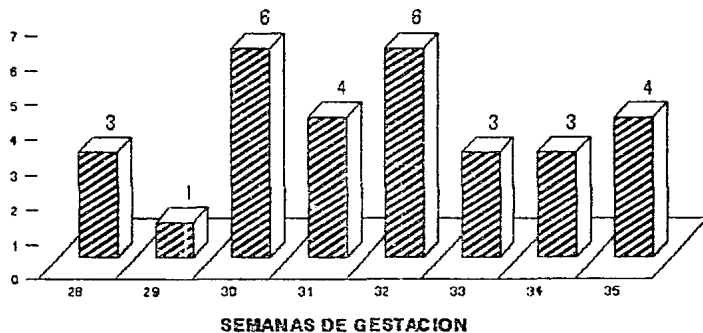


GRAFICA 3

FUENTE: AMCS. S. R. G. I. Z.

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"  
I. S. S. T. E.  
SEMANAS DE GESTACION

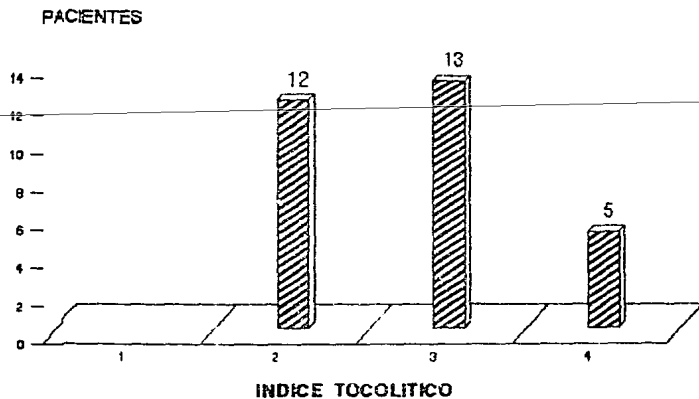
PACIENTES



GRAFICA 4

FUENTE: ARCA. H. B. G. I. Z.

HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "  
I. S. S. T. E.  
INDICE TOCOLITICO



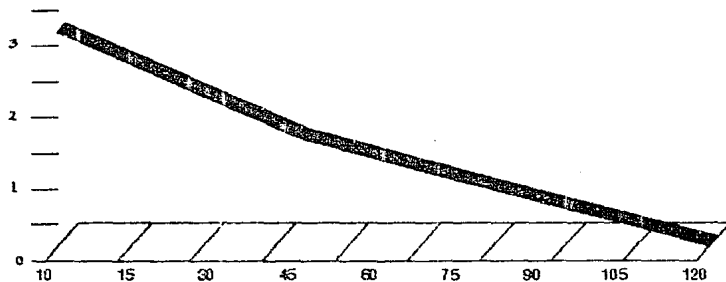
GRAFICA 5

# HOSPITAL REGIONAL "GRAL. I. ZARAGOZA"

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

TIEMPO

CONTRACCIONES EN 10 MIN.



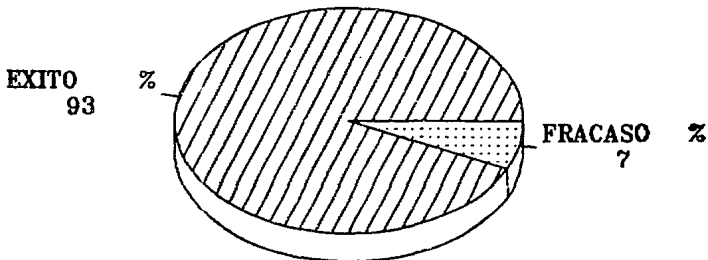
TIEMPO EN QUE SE LOGRO LA UTEROINHIBICION

GRAFICA 6

# HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

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

RESULTADOS GENERALES DE LA UTEROAMBIOTOMIA



GRAFICA 7



## CONCLUSIONES

Realizando este estudio concluyo que:

- 1.-Se comprobo la eficacia de la nifedipina como agente tocolítico, con resultado del estudio estadístico de  $p < 0.9$ .
- 2.-Lo anterior basado en el resultado de un 93% de éxito en la amenaza de parto-pretérmino.
- 3.-Con la dosis utilizada no se presentaron complicaciones graves que pusieran - en peligro la vida de la paciente.
- 4.-Las cifras tensionales maternas se presentaron hipotensión leve.
- 5.-La Frecuencia cardiaca fetal mostro taquicardia minima no afectando al prodto.

Los antagonistas del calcio constituyen un grupo representado principalmente por la nifedipina que en los últimos años ha abierto otra perspectiva - interesante en la tocolísis debido a que ha demostrado ser un buen inhibidor en estudios reportados, por lo cual decidimos realizar un estudio más con la nifedipina, obteniendo buenos resultados y no efectos indeseables ni dramáticos, aunque su uso por vía oral y no sublingual como en las bibliografías reportadas(3).

Desde que estudios con nifedipina en animales han dado resultados discrepantes para la perfusión uteroplacentaria el uso clínico de drogas bloqueadoras de los canales del calcio presentan límites por lo que investigaciones humanas que evalúen la respuesta fetal a la tocolísis con nifedipina son necesarias antes de estar considerada como uso rutinario clínico en los embarazos humanos(4 11,13,17).

Sin embargo, mediante estudios realizados y reportados con sistema doppler y monitoreo de los productos no hay evidencia de sufrimiento fetal durante el manejo con nifedipina(8,14).

En base a nuestro estudio y de acuerdo a la bibliografía se ha observado que no ocurren cambios significativos en la actividad cardíaca materna durante el uso de la nifedipina.

Siendo posible que altas dosis de nifedipina ó administración intravenosa continua puede modificar los valores de la frecuencia cardíaca(7).

Así también los efectos terapéuticos de la nifedipina disminuyen la -- presión diastólica cuando los valores en el plasma se encuentran en 15 ng/ml como promedio, la nifedipina no afecta adversamente el flujo sanguíneo fetal humano ni el uteroplacentario con las dosis usadas en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en el estudio, sin embargo, las dosis agresivas ó la terapia prolongada tiene efectos secundarios y deben ser estudiados.

En la bibliografía estudiada reportan una eficacia clínica de 75-80%, la cual concuerda con nuestro trabajo de estudio que fué de un 93%, pero creemos que se debe profundizar más en el estudio de este medicamento en la amenaza de parto pretérmino.

## P R O P U E S T A S

Se recomienda la utilización de la nifedipina como tocolítico con monitorización materna y fetal en el servicio de obstetricia del Hospital Reg. "Gral Ignacio Zaragoza".

Ya que como se ha demostrado en el presente estudio, puede ser utilizado sin efectos secundarios graves que pongan en peligro la vida del binomio.

Pero para tal uso se recomienda una vigilancia muy estricta durante su administración.

Este medicamento es principalmente utilizado cuando los medicamentos - B-miméticos se encuentren contraindicados como sería en el caso de diabetes descompensada ó alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

Tenemos ante nosotros este valioso medicamento el cual es poco ó nulo utilizado como tocolítico; pero sin embargo, es otra alternativa con lo que contamos para lograr la uteroinhibición.

Que este estudio sirva de pauta para realizar estudios a futuro en forma comparativa.

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

- 1.-Adellastein R:Regulation and Kinetics of the actinomycin ATP interaction. *Ann. Rev. Biochem*, 1980;49-911.
- 2.-Acevedo CG.;Contreras E.:Effects of extracellular calcium and calcium channel antagonists on ATP and field stimulation induced contractions of the mouse -- urinary bladder. *Gen. Pharmacol* 1989,20(6):811-5.
- 3.-Bennet NI;Botti JJ:New Strategies for preterm labor. *Nurse Pract*, 1989, Apr.; 14 (4):27-30, 33-34, 37-8.
- 4.-Fernandez AJ. et al:Tocolytic action of nifedipine a calcium antagonist. *Ginec Obstet Mex.*, 1987;55:8-15.
- 5.-Forman A.;Anderson Ke et al:Inhibition of micometrial activity by calcium antags. *Series Perinatal*, 1981;15-288.
- 6.-Forman A and et al:Calcium entry blockade as a therapeutic principle in the female urogenital tract. *Acta obstet Gynecol.Scand Suppl.* 1982.121.
- 7.-Jouko P. Pirhonen and et al:Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy:Nifedipine concentrations, hemodynamic responses and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstetric and Gynecology*, vol.76, no.5, part.1, Nov., 1990:807-811.
- 8.-Jimenez CR;Magnelli GA. and et al:Tensión arterial en la tocolisis con nifedipina. *Ginecología obstetricia de México*. Vol. 59, suppl.1, oct., 1991:30.
- 9.-James E.;Ferguson ll and et al:Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1989;161:1485-90.
- 10.-G.Ghirardini:Long term treatment with nifedipine retard to suppress preterm labour. *Clin. Exp. Obst. Gyn.* XVIII, n.1, 1991:35-37.
- 11.-Golichowski A.;Peleg D. and et al:Tocolytic and hemodynamic effects nifedipine in the cow. *Am. J. Obstet Gynecol* 1985:1151-1134.
- 12.-Hahn D.;Mc Guirne J. et al:Evolution of drugs for arrest of premature labor in a new model. *Am. J. Obstet Gynecol* 1984;148-775.
- 13.-Harake et al:Nifedipine:Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1987;157:1003-8.
- 14.-Mari et al:Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation -- during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J. Obstet Gynecol.* 1989;1514-17
- 15.-Okaniwa T. et al:Effects of nifedipine on urinary concentrating ability:a placebo controlled study. *J. Clin.Pharmacol.*, 1989, Oct., 29(10):938-45.

- 16.-Palombo C and et al:Calcium antagonists:Accounts on new perspectives of their use an update on side effects.Clin. ter.1989,Feb.,128(3);149-64.
- 17.-Veille,Bissonnette and Hohimer:The effect of a calcium channel blocker(nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat.Am J.Obstet Gynecol,1986 154:1160-3.