

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”**

**EFFECTO DE NIMODIPINA INTRAVENOSA COMO TERCER
ANTIHIPERTENSIVO EN EL TRATAMIENTO DE LAS
PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA.**



**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA CLINICA
PRESENTA:**

Dr. JUAN GUSTAVO VÁZQUEZ RODRÍGUEZ.

ASESORES:

**Dra. Martha Franco Guevara.
Dr. Héctor A. Pérez Grovas Garza.**

México, DF.

Febrero del 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EFFECTO DE NIMODIPINA INTRAVENOSA COMO TERCER
ANTIHIPERTENSIVO EN EL TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES
CON PREECLAMPSIA SEVERA**

Trabajo colaborativo



AUTOR:

Dr. JUAN GUSTAVO VÁZQUEZ RODRÍGUEZ.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión y embarazo, Preeclampsia severa, Nimodipina intravenosa.

Dr. Fause Attie Cury.
Director General.
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Dra. Martha Franco Guevara.
Jefe del Departamento de Nefrología.
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Dr. Héctor A. Pérez Grovas Garza.
Médico adscrito. Departamento de Nefrología.
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

México, DF. Febrero del 2006.

AGRADECIMIENTOS



A mis profesores:

Dr. Jaime Herrera Acosta (q.e.p.d).

Dr. Héctor A. Pérez Grovas Garza.

Dra. Martha Franco Guevara.

Pioneros y maestros de la Nefrología Clínica y experimental mexicana, destacados personajes de la materia a nivel internacional. Gracias a sus enseñanzas y consejos me he formado dentro del fabuloso mundo de la Nefrología. A ellos debo gran parte de mi desarrollo no solo como médico sino también como persona. Reciban mi infinita gratitud y reconocimiento sincero.

INDICE

	PAGINA
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	15
Objetivos.....	17
Hipótesis.....	18
Material y Métodos.....	19
Resultados.....	22
Discusión.....	25
Conclusión.....	28
Bibliografía.....	29
Tablas y gráficas.....	32

RESUMEN

OBJETIVO.- Determinar el efecto antihipertensivo de NIMODIPINA intravenosa (IV) en pacientes con Preeclampsia severa (PS).

MATERIAL Y METODOS.- Efectuamos un ensayo clínico controlado en pacientes con PS. Mediante aleatorización simple se formaron 2 grupos. **GRUPO 1 (CONTROL):** tratamiento antihipertensivo con Alfametildopa (AMD) 500 mg VO cada 8 hr más Hidralazina (HDZ) 50 mg VO cada 6 hr. **GRUPO 2 (NIMODIPINA):** mismo tratamiento más NIMODIPINA en infusión continua IV a dosis fija de 1 mg por hora desde su ingreso hasta completar 24 hr, periodo en que se dió resolución al embarazo. Registramos TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), Frecuencia cardiaca (FC) materna, Presión venosa central (PVC) y Diuresis horaria (DH). Se utilizó la “T de Student” no pareada y “Chi cuadrada” para variables numéricas y cualitativas, respectivamente.

RESULTADOS.- El GRUPO 1 incluyó 15 pacientes y 14 en el GRUPO 2. No hubo diferencia en las características demográficas de ambos grupos, tampoco en el evento obstétrico ni en los datos de los productos. Al comparar las cifras de TAS, TAD y TAM al ingreso, a las 3, 6, 12 y 24 hr no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ni tampoco la hubo en la FC materna, PVC y DH en los mismos intervalos de tiempo. No se presentaron efectos colaterales indeseables en el binomio materno fetal ni intolerancia al fármaco.

CONCLUSION.- Nimodipina IV en infusión continua a dosis fija de 1 mg por hora agregada al tratamiento convencional (AMD más HDZ) no confiere ventajas para el control de la presión arterial por PS ni modifica su evolución clínica.

INTRODUCCION

La principal causa de muerte en las mujeres embarazadas con Preeclampsia-Eclampsia (P-E) es la complicación hipertensiva a nivel de sistema nervioso central (1, 2). Hay un incremento en la evidencia de que Preeclampsia severa (PS) y Eclampsia están asociadas con vasospasmo cerebral severo. La patofisiología de la lesión neuronal y actividad convulsiva en PS y Eclampsia es pobremente entendida aun cuando los estudios anatomopatológicos muestran la presencia de edema, hemorragias y cambios en relación a hipoperfusión (3). La evolución de las lesiones indica isquemia inicial por vasospasmo arterial que condicionan alteraciones hemodinámicas de la perfusión por daño vascular. Esto se suma a los cambios hemorreológicos producidos por la relativa disminución del volumen plasmático efectivo y el gasto cardíaco disminuido que contribuyen a una liberación tisular de Oxígeno deficiente (4).

P-E carece de tratamiento etiológico. Sin embargo, existe un consenso del tratamiento que deben recibir estas pacientes entre las que destaca el control de la presión arterial (TA) como medida prioritaria (5, 6). La mayoría de autores recomiendan reducir gradualmente las cifras de TA sin precisar una cifra como meta específica (5, 6). Al respecto, recientemente hemos propuesto como objetivo del tratamiento antihipertensivo alcanzar una TA media (TAM) de 90 ± 5 mmHg. Básicamente, esto obedece a que

en dicho rango se asegura la integridad funcional del fenómeno de autorregulación cerebral para evitar la isquemia por vasoespasmo la cual es la principal característica de P-E (3, 7). Así, desde el punto de vista hemodinámico, la probabilidad de que se presente un evento vascular cerebral (v.gr. hemorrágico) se reduce (8, 9).

Para el control de la TA en P-E actualmente se cuenta con agentes orales, sublinguales, intravenosos y combinaciones de ellos (8, 9, 10, 11). La mayoría de los esquemas de tratamiento incluyen a los agentes antihipertensivos orales como de primera línea (Alfametildopa, Hidralazina, Nifedipina, Metoprolol, Prazosina) (1). Por la gravedad del descontrol de la TA se recomienda el uso concomitante de medicamentos intravenosos. Los agentes intravenosos más frecuentemente utilizados incluyen: Hidralazina, Isoxsuprina, Diazóxido, Labetalol, Nitroprusiato de sodio y Nitroglicerina. Todos ellos tienen beneficios y potenciales efectos colaterales sobre el bienestar hemodinámico materno-fetal por diversos mecanismos (8, 9, 10, 11).

Con el objetivo de encontrar un agente antihipertensivo cuyo mecanismo de acción interrumpa el vasoespasmo e isquemia en P-E a nivel sistémico y con mayor especificidad en los vasos arteriales del cerebro, se ha experimentado recientemente con Nimodipina oral (V0) e intravenosa (IV).

Nimodipina es un fármaco calcio antagonista del grupo de las Dihidropiridinas. Inhibe los canales de calcio dependientes de voltaje. Básicamente, impide el ingreso a la célula del Calcio extracelular y la liberación de Calcio a partir de las reservas intracelulares (12, 13). Su efecto predominante se ejerce sobre el

músculo liso vascular arteriolar con mínima o ninguna acción sobre los vasos venosos. Luego de la administración VO de Nimodipina su absorción intestinal es casi completa. Se somete al denominado metabolismo hepático “de primer paso” y su efecto hipotensor se puede documentar a los 30 a 60 minutos luego de la administración de la primera dosis oral. El 70 al 98% de la droga se une a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de eliminación variable que va de 1.3 a 60 Hr. Dosis repetidas vía oral aumentan su biodisponibilidad al saturar el metabolismo hepático. Es un agente con amplia liposolubilidad lo cual le confiere la ventaja de llegar en concentraciones adecuadas al tejido neuronal. Este último efecto no ha sido evidente con otros compuestos Dihidropiridinas (14). Por tal motivo, está considerado como fármaco de primera elección en los casos de vasoconstricción e isquemia por Hemorragia subaracnoidea (HS) causada por ruptura o trauma (15). Sus principales efectos secundarios se deben a vasodilatación excesiva (hipotensión, desvanecimiento, rubor facial, disestesia digital, náusea), edema periférico y estreñimiento. La Hipotensión arterial como efecto colateral es más frecuente cuando se utiliza en el tratamiento de HS y en pacientes ancianos con desórdenes del estado de conciencia (12). Son más raros los tos, sibilancias, edema agudo pulmonar, exantema, somnolencia y discreta elevación de las enzimas hepáticas. La aparición del incremento de las enzimas hepáticas no obliga al retiro del fármaco.

Las Dihidropiridinas han sido utilizadas en el embarazo principalmente en estudios de investigación con el objetivo de controlar la TA en pacientes con Preeclampsia (16, 17) y para el

tratamiento de la labor pretérmino (18). De ellas, la Nimodipina puede ser especialmente apropiada para las pacientes con P-E no solo por tratarse de un agente antihipertensivo efectivo sino también porque tiene una potente acción vasodilatadora en los vasos cerebrales humanos.

La administración de Nimodipina durante el embarazo no disminuye el flujo sanguíneo útero placentario a pesar de que ocurre una significativa reducción de la TA materna. Belfort y cols., (19) estudiaron los efectos maternos y fetales de la Nimodipina administrada VO a 10 pacientes preeclámpticas a dosis de 30 mg cada 4 Hr. desde su admisión hasta 24 Hr. posteriores a la resolución del embarazo. Encontraron una importante reducción del Índice de pulsatilidad en las arterias cerebrales maternas de pequeño diámetro (oftálmica y retiniana central) y en la arteria cerebral media fetal, El Índice sístole/diástole de la arteria umbilical también se redujo significativamente. La TA materna sistólica se redujo en un 14% y la diastólica en 22%. La TA materna se controló sin necesidad de administrar otros agentes antihipertensivos. Hubo un incremento del 15% en la frecuencia cardiaca materna en la primera hora de la administración. Los cambios fueron bien tolerados por el binomio materno-fetal y no ocurrieron efectos colaterales de importancia (v.gr. desprendimiento placentario). El efecto antihipertensivo de Nimodipina se mantuvo en el período posparto sin evidencia de un efecto de rebote o taquifilaxia. Tampoco ocurrió hipotensión materna aun cuando la TA estaba cerca de valores normales. No hubo evidencia de que Nimodipina prolongara el periodo de labor o que favoreciera la aparición de atonía uterina y hemorragia posparto. El estudio de Belfort y cols.,

reprodujo los resultados de un trabajo previo de los mismos autores los cuales reportaron el uso de Nimodipina sublingual en una paciente con eclampsia en quien se demostró relajación de la arteria retiniana mediante la utilización de Ultrasonido con Flujo Doppler a color (20).

Adicionalmente, en 1996 Anthony y cols. (21) estudiaron los efectos hemodinámicos y respiratorios de Nimodipina IV en el tratamiento de la Eclampsia. Incluyeron 4 mujeres eclámpticas a quienes primero expandieron su volumen plasmático con solución coloidal (Haemaccel) hasta llevar la presión capilar pulmonar “en cuña” a 12 mmHg y luego administraron la droga vía vena periférica mediante un mecanismo de infusión continua a dosis de 1 mg / hr incrementándola después de 20 minutos a 2 mg / hr. Encontraron que Nimodipina redujo significativamente la TA media de manera lenta y predecible por disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Ninguna de las 4 pacientes desarrolló hipotensión arterial severa ni mostró cambios en los valores basales del gasto cardíaco materno. La liberación de Oxígeno mostró una discreta tendencia al incremento sin llegar a tener significancia estadística. El consumo de Oxígeno no se modificó. La dosis promedio de Nimodipina requerida para reducir la TA fue de 1.83 ± 0.43 mg con un tiempo promedio para reducirla a 126 mmHg o menos de 58 min. (Rango de 25 a 90 min.). Durante la infusión la presión capilar pulmonar “en cuña” permaneció en 12.5 ± 2.5 mmHg. Dos pacientes requirieron pequeños volúmenes de líquidos para mantener dicha presión por arriba de 10 mmHg (promedio 200 ml). Todas se sometieron a operación cesárea sin problemas. No ocurrió ninguna crisis convulsiva durante la

infusión de Nimodipina IV ni tampoco después de haber completado el estudio. Los autores concluyen que Nimodipina intravenosa es un vasodilatador efectivo en el tratamiento de las mujeres con embarazo complicado con Eclampsia.

Como se han comentado, existen varios trabajos clínicos que demuestran la efectividad de la acción antihipertensiva de Nimodipina VO ò IV en el control de la TA en mujeres con P-E (19, 20, 21)).

Así, debido que la principal causa de muerte en P-E esta dada por la presencia de un evento vascular cerebral en relación a la TA descontrolada y que es prioritario su control de manera segura con un agente que resuelva el vasospasmo y la lesión neuronal por isquemia, decidimos efectuar el presente ensayo con Nimodipina IV agregada al tratamiento antihipertensivo estándar VO (Alfametildopa más Hidralazina) para evaluar su utilidad clínica en pacientes con PS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

P-E es la primera causa de morbilidad y mortalidad materna en nuestro país. La gran mayoría de muertes están en relación a complicaciones hipertensivas principalmente a nivel del sistema nervioso central (evento vascular hemorrágico). Por lo tanto el tratamiento antihipertensivo en éste grupo de pacientes es prioritario (1, 2).

En la PS actualmente se utilizan agentes orales en combinación tales como Alfametildopa con Hidralazina, Metoprolol, Nifedipina o Prazosina (1, 8, 9, 10, 11), según sea el caso. La respuesta al esquema de tratamiento oral es impredecible y consume tiempo en el que la presencia de una crisis hipertensiva puede resultar potencialmente letal.

Dada la gravedad del problema y sus complicaciones maternas, se recomienda utilizar concomitantemente algún agente antihipertensivo intravenoso con efecto inmediato o mediato que sea capaz de disminuir las cifras de TA de manera segura y eficaz. Así, se ha utilizado Hidralazina, Isoxsuprina, Diazóxido, Labetalol, Nitroprusiato de sodio y Nitroglicerina (1, 8, 9, 10, 11) con resultados inconsistentes y varios efectos colaterales maternos y fetales que resultan indeseables.

Ninguno de ellos tiene la seguridad y eficacia que se necesita para resolver el problema hipertensivo de los casos. Por tal motivo, existe la necesidad de efectuar la investigación clínica con otros

medicamentos que incluso tengan un mecanismo de acción diferente.

JUSTIFICACION

Los agentes antihipertensivos disponibles en nuestro medio tienen efectos colaterales sobre la madre y el producto que restringen su uso y en algunos casos lo contraindican. Debido a la necesidad de contar con un agente parenteral cuyo mecanismo de acción sea el de romper con el vasospasmo arteriolar materno y reducir la hiperreactividad vascular sistémica y principalmente a nivel cerebral, hemos fijado nuestra atención en el uso de Nimodipina IV.

Dicho fármaco es un vasodilatador sistémico y cerebral cuyo mecanismo de acción es inhibir o reducir la entrada del Calcio intersticial al citoplasma de la célula muscular lisa de los vasos de resistencia además de inhibir la liberación del mismo a partir de los depósitos intracelulares disponibles (12,13). El resultado es la reducción de la vasoconstricción y la corrección de las resistencias vasculares sistémicas y cerebrales mejorando así la TA y la perfusión de los territorios afectados. Nimodipina ha demostrado ser útil en casos de vasospasmo que caracterizan a la HS causada por ruptura o trauma (13, 15). En P-E ha sido utilizada como antihipertensivo (16, 17) y en la labor pretérmino (18). Se ha demostrado que su administración durante el embarazo no disminuye el flujo sanguíneo útero placentario a pesar de que ocurre una significativa reducción de la TA materna. Es bien tolerado por la madre y el producto cuando se administra por vía

oral (19), sublingual (20) o IV (21). Además, en la literatura médica mundial y en la de nuestro país son escasos o inexistentes los reportes de Nimodipina IV en el tratamiento de la PS.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.-

- 1. Conocer el efecto hipotensor de Nimodipina IV como tercer antihipertensivo en el tratamiento de las pacientes con preeclampsia severa.**

OBJETIVO SECUNDARIO.-

- 1. Determinar si NIMODIPINA IV agregada al tratamiento estándar VO (Alfametildopa más Hidralazina) en pacientes embarazadas con PS facilita el control de la TA.**

HIPOTESIS

- 1. De nulidad.- El efecto hipotensor de Nimodipina IV como tercer antihipertensivo agregada al tratamiento estándar de las pacientes con preeclampsia severa mostrará diferencias mínimas.**
- 2. Alternativa.- El efecto hipotensor de Nimodipina IV como tercer antihipertensivo en el tratamiento estándar de las pacientes con preeclampsia severa mostrará diferencias significativas.**

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio.- Se diseñó un ensayo clínico.

Lugar de la investigación.- Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 (HGO3) del Centro Médico “La Raza” (CMN) IMSS, México, DF.

Selección de pacientes.- Se incluyeron pacientes embarazadas con diagnóstico de PS según el criterio del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) de 1972 revisado en el año de 1996 (22). No se incluyeron pacientes con Hipertensión arterial sistémica esencial o secundaria previa ni con P-E en embarazos anteriores.

Formación de los grupos de estudio.- Mediante un método de aleatorización simple (Tabla de números aleatorios) se formaron 2 grupos. El GRUPO 1 (CONTROL): tratamiento antihipertensivo con Alfametildopa (AMD) 500 mg VO cada 8 Hr. más Hidralazina (HDZ) 50 mg VO cada 6 Hr., y el GRUPO 2 (NIMODIPINA): mismo tratamiento más NIMODIPINA en infusión IV continua a una dosis fija de 1 mg por Hr.

Para ambos grupos el tratamiento de “rescate” consistió en la administración de Nifedipina sublingual a dosis de 20 mg. cada 20 min. hasta estabilizar las cifras de TA.

Indistintamente, todas las pacientes (Grupo 1 y 2) recibieron Solución con glucosa al 10% 1000 ml. más 1 gr. Vitamina C para

cada 8 Hr., Difenilhidantoína sódica 750 mg. IV dosis inicial y luego 125 mg. IV cada 8 Hr., y Dexametasona 32 mg. IV dosis inicial y luego 8 mg. IV cada 8 Hr. desde el ingreso hasta el momento de su egreso de la UCIA.

Todas se sometieron a la rutina clínica establecida (examen físico completo, signos vitales, sonda urinaria, catéter venoso central, exámenes de laboratorio, estricto control de líquidos y ultrasonido obstétrico).

Se utilizó un baumanómetro aneroide previamente calibrado midiendo la TA con la técnica internacionalmente aceptada.

Para efectos del estudio registramos TA sistólica (TAS), TA diastólica (TAD), TA media (TAM), Frecuencia cardiaca (FC) materna, Presión venosa central (PVC) y Diuresis horaria (DH) desde su ingreso hasta completar 24 hr de estancia en UCIA periodo en el que se incluyó la resolución del embarazo.

Tomamos como referencia para determinar la TAS y la TAD al primer y quinto ruido de la Escala auscultatoria de Korotkoff.

La TAM se calculó a partir de la fórmula siguiente:

$$TAM = \frac{TAS - TAD}{3} + TAD$$

3

Como criterio de control de la TA se estableció un valor de TAM 90 ± 5 mmHg conforme lo establecido en trabajos previos (3).

Adicionalmente registramos los siguientes datos maternos: edad, paridad (partos, cesáreas, abortos), edad gestacional en semanas, antecedente de P-E, tiempo en horas del ingreso hasta la resolución del embarazo, sangrado y diuresis del transoperatorio. De los productos se registró el peso y la Calificación de Apgar al 1 y 5 min.

Método estadístico.- Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó la “T de Student” no pareada para variables numéricas donde $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa y “Chi cuadrada” para variables cualitativas, respectivamente.

Aspectos éticos.- El presente trabajo cumple con los requisitos establecidos en la Norma Técnico-Médica para la prevención y manejo de la Preeclampsia-Eclampsia (1996) del IMSS, del Reglamento de la Ley General de Salud de nuestro país en materia de Investigación para la salud así como de las Reglas internacionales del Tratado de Helsinki para la investigación en humanos.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes en el GRUPO 1 y 14 en el GRUPO 2 . No hubo diferencia estadísticamente significativa en las variables demográficas de ambos grupos (edad materna, semanas de gestación, antecedentes obstétricos, Preeclampsia previa, tiempo del ingreso a la resolución del embarazo), características del evento obstétrico (tiempo del ingreso a la interrupción del embarazo, vía del nacimiento, sangrado) (TABLA 1 y 2) ni en los datos de los productos (Peso, y Calificación de Apgar 1 y 5 min.) (TABLA 3). Todas las pacientes fueron sometidas a operación cesárea. Ninguna presentó atonía uterina ni hemorragia postoperatoria.

La TAS inicial (mmHg) para el GRUPO 1 fue de 153.0 ± 2.0 y su disminución a las 3 Hr. fue de 20.1 ± 2.0 , a las 6 Hr. de 24.80 ± 3 , a las 12 Hr. de 25.2 ± 3.0 y a las 24 Hr. de 29.2 ± 2.3 . La TAS inicial para el GRUPO 2 fue de 153.3 ± 2.0 y su disminución a las 3 Hr. de 20.40 ± 2.0 , a las 6 Hr. de 25.0 ± 2.0 , a las 12 Hr. de 25.0 ± 5.0 , y a las 24 Hr. de 30.0 ± 2.1 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 4).

La TAD inicial (mmHg) en el GRUPO 1 fue de 105 ± 3 y su disminución a las 3 Hr. fue de 20.33 ± 9.53 , a las 6 Hr. de 24.33 ± 10.66 , a las 12 Hr. de 24.0 ± 11.83 y a las 24 Hr. de 28.0 ± 8.61 . Para el GRUPO 2 la TAD inicial fue de 102.0 ± 4.0 y su disminución a las 3 Hr. fue de 16.42 ± 8.66 , a las 6 Hr. de 15.0 ± 12.44 , a las 12 Hr.

de 17.14 ± 11.04 y a las 24 Hr. de 23.57 ± 11.83 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 5).

La TAM inicial (mmHg) en el GRUPO 1 fue de 121.0 ± 2.0 y su disminución a las 3 Hr. fue de 19.46 ± 12.46 , a las 6 Hr. de 25.20 ± 11.90 , a las 12 Hr. de 25.95 ± 12.82 y a las 24 Hr. de 30.20 ± 8.02 . Para el GRUPO 2 la TAM inicial fue de 119.0 ± 3.0 y su disminución a las 3 Hr. fue de 17.14 ± 9.51 , a las 6 Hr. de 17.71 ± 12.88 , a las 12 Hr. de 19.14 ± 15.58 y a las 24 Hr. de 25.21 ± 11.70 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 6).

La FC materna (latidos por min.) al ingreso en el GRUPO 1 fue de 86.66 ± 11.35 , a las 6 Hr. de 87.33 ± 15.51 , a las 12 Hr. de 88.0 ± 15.51 y a las 24 Hr. de 90.80 ± 27.39 . Para el GRUPO 2 al ingreso fue de 90.71 ± 14.0 , a las 6 Hr. de 95.57 ± 13.36 , a las 12 Hr. de 95.64 ± 13.23 y a las 24 Hr. 87.0 ± 16.57 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 7).

La PVC inicial (Cm. Agua) en el GRUPO 1 fue de 4 ± 1.4 , a las 6 Hr. de 7.8 ± 4.7 , a las 12 Hr. de 9.6 ± 3.6 y a las 24 Hr. de 11.3 ± 4.17 . Para el GRUPO 2 la PVC al ingreso fue de 7.5 ± 4.9 , a las 6 Hr. de 8.7 ± 7.0 , a las 12 Hr. de 8.4 ± 6 y a las 24 Hr. de 11.7 ± 2.9 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 8).

La DH (ml por Hr.) inicial en el GRUPO 1 fue de 77.60 ± 35.15 , a las 6 Hr. de 112.73 ± 65.81 , a las 12 Hr. de 115.20 ± 61.30 y a las 24 Hr. de 184.33 ± 53.91 . Para el GRUPO 2 la diuresis horaria al ingreso fue de 124.61 ± 107.47 , a las 6 Hr. de 109.85 ± 99.26 , a las 12 Hr. de 111.78 ± 54.87 y a las 24 Hr. de 124.0 ± 95.27 . No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (TABLA 9).

No se presentaron efectos colaterales indeseables en el binomio materno fetal ni intolerancia al fármaco.

Tampoco hubo necesidad de administrar Nifedipina sublingual como tratamiento de rescate en alguna de las pacientes.

DISCUSION

El tratamiento antihipertensivo en la PS es prioritario dadas las complicaciones que derivan del descontrol de la TA. En nuestro medio el manejo hipotensor de primera línea se basa en el uso de la combinación de agentes orales como AMD con HDZ los cuales con frecuencia no son lo suficientemente efectivos y rápidos para estabilizar de manera segura la TA. Fijamos el objetivo del presente estudio en conocer el efecto hipotensor de Nimodipina IV como tercer antihipertensivo en el tratamiento de las pacientes con PS y establecer si facilita el control de la TA mejorando así su evolución clínica.

Nimodipina es una Dihidropiridina de segunda generación que se ha evaluado en el tratamiento de las pacientes preeclámpticas como monoterapia por vía oral (19), sublingual (20) e IV (21). En nuestro trabajo decidimos utilizarlo como tercer antihipertensivo por razones éticas dado que no es permisible la administración de un solo medicamento cuya experiencia clínica en casos graves no está ampliamente documentada.

En los dos grupos del estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los datos maternos y obstétricos lo cual es un dato indirecto de una adecuada aleatorización. La valoración de los productos con la Calificación de Apgar no mostró diferencia estadísticamente significativa lo

que se interpreta como un indicativo de seguridad para el producto hijo de madre con PS que recibe Nimodipina IV a la dosis utilizada. No hubo evidencia de que Nimodipina favoreciera la aparición de atonía uterina y hemorragia posparto.

Nimodipina IV en infusión continua a dosis fijas de 1 mg. por Hr. no redujo la cifra de TAS, TAD, TAM ni modificó la FC, PVC y la DH maternas en comparación con las pacientes del grupo 1 (AMD, HDZ). Una explicación razonable descansa en la dosis y forma de administrarla.

En efecto, en su trabajo Anthony y cols. (21) utilizaron Nimodipina IV en 4 mujeres eclámpticas a quienes primero expandieron su volumen plasmático con solución coloidal (Haemaccel) hasta llevar la presión capilar pulmonar “en cuña” a 12 mmHg y luego administraron la droga vía vena periférica mediante un mecanismo de infusión continua a dosis de 1 mg. / Hr. incrementándola después de 20 minutos a 2 mg. / Hr. En nuestro estudio no expandimos el volumen plasmático previamente sino que la administración de líquidos se hizo concomitantemente con el tratamiento hipotensor. Además, la dosis de Nimodipina en nuestro trabajo se administró de manera fija y no con incrementos graduales.

Anthony y cols. (21) encontraron que la dosis de Nimodipina requerida para reducir la presión sanguínea fue de 1.83 mg. por Hr. (SD \pm 0.43). Comparativamente, la dosis administrada por nosotros fue muy inferior para alcanzar la meta establecida de TAM 90 ± 5 mmHg.

Esto concuerda con la descripción del inicio suave o lento de la droga (13) que en nuestro trabajo fue no significativo estadísticamente.

Al respecto, es muy probable que la respuesta presora a la infusión de Nimodipina sea mejor cuando se expande previamente el volumen circulante lo cual a su vez permite incrementar la dosis infundida de manera más segura hasta alcanzar la dosis suficiente para estabilizar la TA.

Por otra parte, dosis mayores de Nimodipina IV del orden de 2 mg. por Hr. en infusión continua deben ser evaluadas posteriormente. Debe tomarse en cuenta que, como tercer antihipertensivo, pueden presentarse efectos colaterales maternos (taquicardia, hipotensión arterial prolongada, vasodilatación e isquemia relativa, náusea, vómito, etc.) y fetales (taquicardia por isquemia placentaria, sufrimiento fetal, óbito, etc.).

Finalmente, otros efectos benéficos descritos con el uso de Nimodipina tales como la corrección de la hiperreactividad plaquetaria (23, 24, 25) y el control de la aparición de las crisis convulsivas (20, 26) hacen atractiva la realización de trabajos de investigación a futuro.

CONCLUSION

Nimodipina IV en infusión continua a dosis fija de 1 mg. por hora agregada al tratamiento convencional VO (Alfametildopa más Hidralazina) no reduce la TA y por lo tanto no confiere ventajas para el control del estado hipertensivo por PS ni modifica su evolución clínica inmediata.

Es posible que sea necesario utilizar dosis mayores de Nimodipina en infusión IV para alcanzar un efecto hipotensor que resulte en un mejor control de la presión sanguínea y así disminuir las complicaciones hipertensivas mejorando la evolución clínica de las mujeres con PS.

Es recomendable expandir el volumen plasmático de éstas pacientes antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo con Nimodipina en infusión IV continua con lo que pueden reducirse los efectos colaterales maternos (taquicardia y vasodilatación con hipovolemia relativa, principalmente).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alarcón, F., Velasco V, Juárez C, et. al. Norma técnica médica para la prevención y manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. IMSS. 1995.
- 2.- Gaytan A, Badillo H, Téllez, E, et. al. Medicina en Ginecología, Obstetricia y Perinatología. HGO 3 CMN “La Raza” IMSS. 1994; 215-232.
- 3.- Vázquez Rodríguez, J. G., Noriega, N. Daño neurológico por Preeclampsia-Eclampsia. Rev. Asoc. Méx. Med. Crit. Y Terapia Int. 1996; 10: 223-235.
4. - Belfort, MA,, Anthony, J., Saade, GR., et. al. The oxygen consumption / oxygen delivery curve in severe pre-eclampsia: evidence for a fixed oxygen extraction state. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 1448-1455.
- 5.- Barton, J., Sibai, B. Urgencias en casos de Preeclampsia-Eclampsia que ponen en peligro la vida. Clinic. Ginecol. Obstet. 1992; 2: 23-31.
6. - Sibai, B., Dekker, G., Kupferminc, M. Pre-eclampsia. The Lancet. 2005; 365: 785- 799.
- 7.- Vázquez Rodríguez, J. G. Aspectos nefrológicos de Preeclampsia-Eclampsia: un enfoque dinámico. Nefrología Mexicana. 1999; 20: 29-36.

- 8.- Barton, J., Sibai, B. Urgencias en casos de Preeclampsia-Eclampsia que ponen en peligro la vida. *Clinic. Ginecol. Obstet.* 1992; 2: 23-31.
9. – Cunningham, F. G., Gant, N. F., Leveno, K.J., Gilstrap, L.C. III, Hauth, J. C., Wenstrom, K.D. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams's Obstetrics*. 21st. Ed. New York: McGraw Hill, 2001: 567-618.
10. - Cunningham, F.G., Lindheimer, M.D. Hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 927-932.
11. - Foley, M.R. *Obstetric Intensive Care: a practical manual*. Philadelphia. W. B: Saunders Co. 1997. pp. 69-70.
12. - Wadworth, AN., McTavish, D. Nimodipine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cerebral disorders. *Drugs Aging.* 1992; 2: 262-286.
13. - Bolton, TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* 1979; 59: 606-718
- 14.- Disterhoft, JF., Moyer Jr., JR., Thompsson, LT., Kowalska, M. Functional aspects of calcium-channel modulation. *Clin. Neuropharmacol.* 16; Suppl. 1: S12-S24.
15. - Hongo K., Kobayashi, S. Calcium antagonists for the treatment of vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurol. Res.* 1993; 15: 218-224.
16. - Lindow, SW., Davies, N., Davey, DA., Smith, JA. The effect of sublingual nifedipine of uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988; 95: 1276-1281.
17. - Belfort, MA., Kirshon, B. Nisoldipine –a new orally administered calcium antagonist used in the treatment of several

postpartum pregnancy-induced hypertension. *S. Afr. Med. J.* 1992; 81: 267-270.

18. - Ulmsten U., Anderson, KE. , Wingerup, L. Treatment of premature labour with the calcium antagonist nifedipine. *Arch. Gynaecol.* 1980; 229: 1-5.

19.- Belfort, MA. Saade, GR., Moise, KJ., Cruz, A., et. al. Nimodipine in the management of Preeclampsia: Maternal and fetal effects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 417-424.

20.- Belfort, MA., Carpenter, RJ., Kirshon, B., Saade, GR., et. al. The use of nimodipine in a patient with eclampsia: Color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 204-206.

21. - Anthony, J., Mantel, G., Johanson, R., Dommissie, J. The haemodynamic and respiratory effects of intravenous Nimodipine used in the treatment of eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 518-522.

22. - Various. Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technical Bulletin No. 219. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1996; 53: 175-183.

23. - Pales, J., Palacios-Araus, L., López, A., Gual, A. Effects of Dihydropyridines and inorganic calcium blockers on aggregation and intracellular free Calcium in platelets. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 1064; 169-174.

24. - Feinberg, W. M., Bruck, D. C. Effect of oral Nimodipine on platelet function. *Stroke.* 1993; 24; 10-13.

25. - Redman, C. W. G. Platelets and the beginnings of Preeclampsia (Editorial). N- Engl. J. Med. 1990: 323; 478-480.

26.- Horn, E. H., Filshie, M., Kerlake, R. W., Jaspán, T., Worthington, B. S., Rubin, P. C. Widespread cerebral ischaemia treated with Nimodipine in a patient with eclampsia. B. M. J. 1990: 301; 794.

TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1.- DATOS MATERNOS

DATOS MATERNOS	GRUPO 1 (N=15)	GRUPO 2 (N=14)	P < 0.05
Edad materna* (años)	28.1 ± 6.4	27.5 ± 7.6	NS
Edad gestacional* (semanas)	33.8 ± 2.75	33.6 ± 2.34	NS
P-E previa % +(N)	6.8 (N=1)	6.8 (N=1)	NS
Tiempo (horas)* Ingreso-Cirugía	10.87 ± 6.24	10.10 ± 5.6	NS
Sangrado TO (ml)*	376.0 ± 94.2	325.0 ± 83.9	NS
Diuresis TO (ml)*	88.0 ± 46.16	120.8 ± 111.0	NS

* Resultados mostrados como media ± DS.

TABLA 2.- DATOS OBSTETRICOS

PARIDAD	GRUPO 1	GRUPO 2	X² Diferencia
Gestaciones (n)			
1	%	%	
2	31.0	24.1	NS
≥3	13.18	20.7	NS
	6.9	3.4	NS
Partos (n)	%	%	
0	37.9	31.0	NS
1	6.9	10.3	NS
2	6.9	6.9	NS
Cesáreas (n)	%	%	
0	44.8	37.9	NS
1	6.9	10.3	NS
Abortos (n)	%	%	
0	48.3	0	NS
1	48.3	3.4	NS

***Resultados mostrados como porcentajes.**

TABLA 3.- DATOS FETALES

DATOS FETALES*	GRUPO 1	GRUPO 2	X² DIFERENCIA
Peso (gramos)	1951 ± 444	1786 ± 519	NS
Apgar 1er min.	%	%	
< 3	3.7	7.4	NS
4-6	31.7	7.4	NS
7-10	18.5	29.6	NS
Apgar 5 min.	%	%	
< 3	0	0	NS
4-6	11.1	7.4	NS
7-10	44.4	37.0	NS

***Resultados mostrados como porcentajes.**

TABLA 4.- CAMBIOS EN LA TA SISTOLICA

TAS (mmHg)*	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial	153.0 ± 2.0	153.3 ± 2.0	NS
Reducción a las:			
3 Hr	20.1 ± 2.0	20.4 ± 2.0	NS
6 Hr	24.8 ± 3.0	25.0 ± 2.0	NS
12 Hr	25.2 ± 3.0	25.0 ± 5.0	NS
24 Hr	29.2 ± 3.0	30.0 ± 2.1	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.

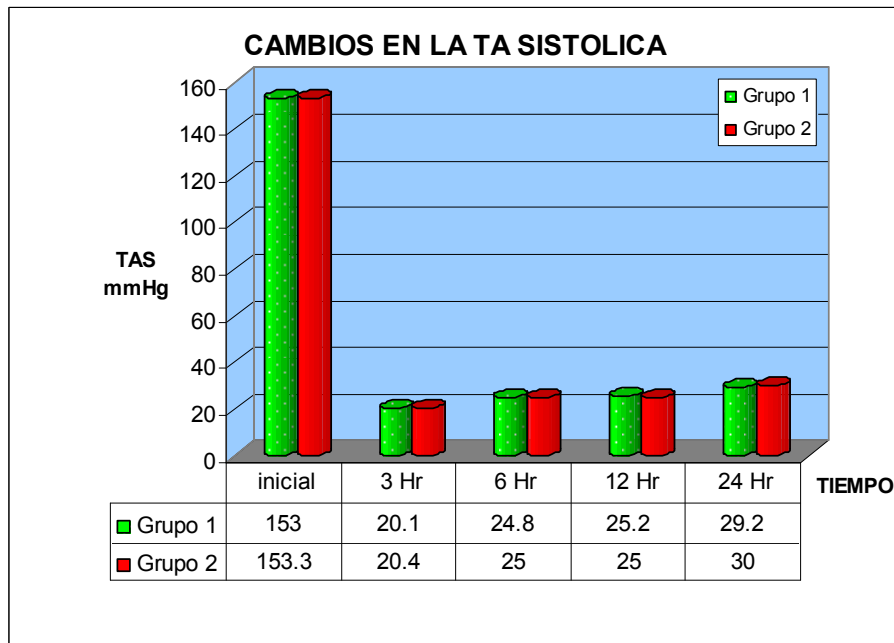


TABLA 5.- CAMBIOS EN LA TA DIASTOLICA

TAD mmHg*	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial	105.00 ± 3.0	102 ± 4.0	NS
Reducción a las:			
3 Hr	20.33 ± 9.53	16.42 ± 8.66	NS
6 Hr	24.33 ± 10.66	15.00 ± 12.44	NS
12 Hr	24.00 ± 11.83	17.14 ± 11.04	NS
24 Hr	28.00 ± 8.61	23.57 ± 11.83	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.

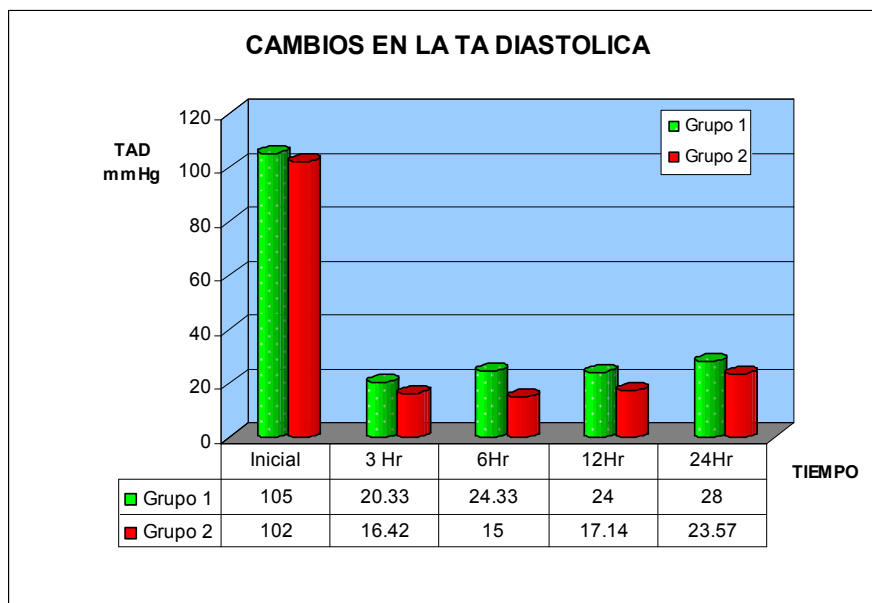
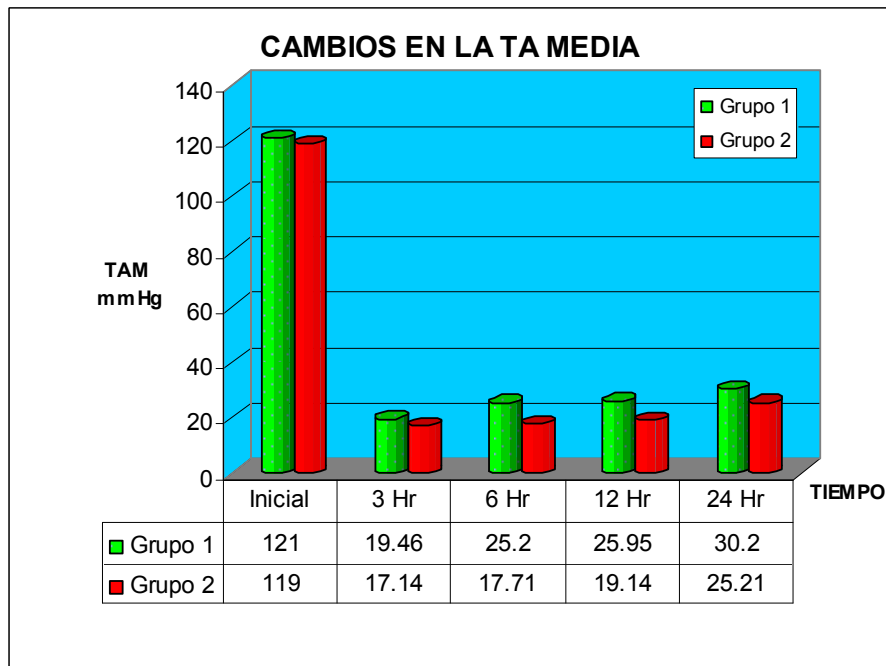


TABLA 6.- CAMBIOS EN LA TA MEDIA

TAM mmHg*	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial	121.00 ± 2.0	119.00 ± 3.0	NS
Reducción a las:			
3 Hr	19.46 ± 12.46	17.14 ± 9.51	NS
6 Hr	25.20 ± 11.90	17.71 ± 12.88	NS
12 Hr	25.95 ± 12.82	19.14 ± 15.58	NS
24 Hr	30.20 ± 8.02	25.21 ± 11.70	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.



**TABLA 7.- CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA
MATERNA**

FC Materna* (Latidos/min.)	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial:	86.66 ± 11.35	90.71 ± 14.0	NS
FC a las:			
6 Hr	87.33 ± 15.51	95.57 ± 13.36	NS
12 Hr	88.0 ± 15.51	95.64 ± 13.23	NS
24 Hr	90.80 ± 27.39	87.0 ± 16.57	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.

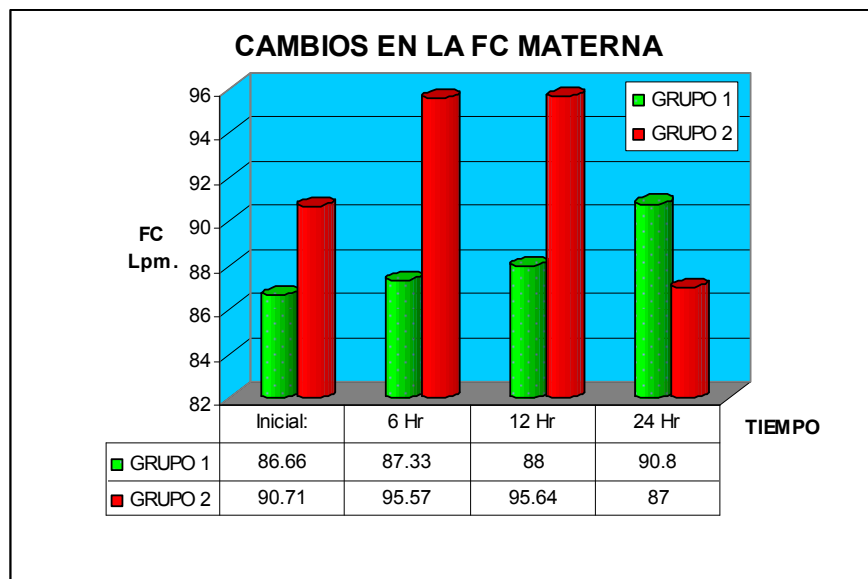


TABLA 8.- CAMBIOS EN LA PRESION VENOSA CENTRAL

PVC* (Cm. Agua)	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial	4.14 ± 1.4	7.5 ± 4.4	NS
PVC a las:			
6 Hr	7.8 ± 4.7	8.7 ± 7.0	NS
12 Hr	9.6 ± 3.6	8.4 ± 6.0	NS
24 Hr	11.3 ± 3.2	11.7 ± 2.9	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.

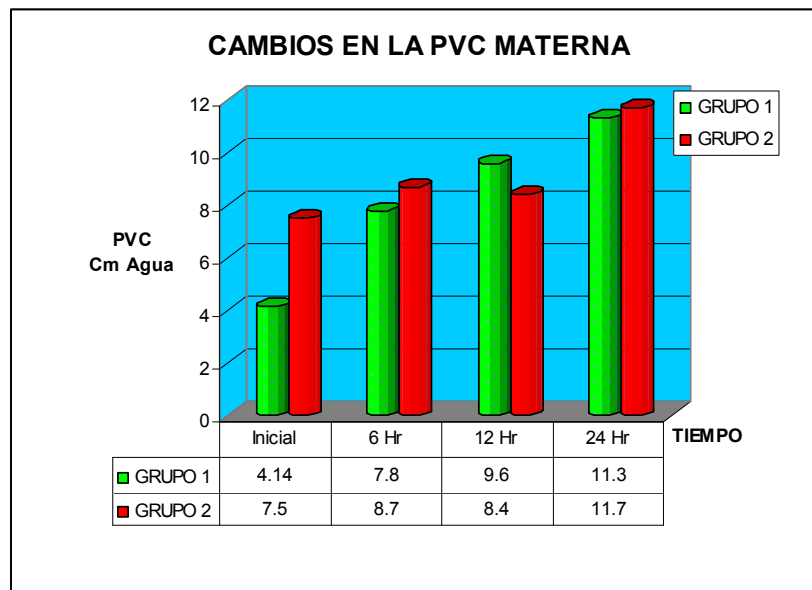


TABLA 9.- CAMBIOS EN LA URESIS HORARIA

Uresis* (ml / Hr)	GRUPO 1	GRUPO 2	P < 0.05
Inicial	77.6 ± 35.15	124.61 ± 107.47	NS
Uresis a las:			
6 Hr	112.73 ± 65.81	109.85 ± 99.26	NS
12 Hr	115.20 ± 61.30	111.78 ± 54.87	NS
24 Hr	184.33 ± 53.91	124.0 ± 95.27	NS

*Resultados mostrados como media ± DS.

