

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

97

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
HOSPITAL AMIGO DEL NIÑO Y DE LA MADRE**

**NIMODIPINA EN PACIENTES
CON
PREECLAMPSIA SEVERA**

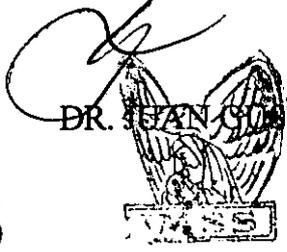
290353

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN**

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. IXCHEL OLVERA GARCIA



ASESOR

DR. JUAN GUSTAVO VAZQUEZ RODRIGUEZ



**CENMEXICO D.F. A 27/01
Resp. de Gineco-Obstetricia
Instituto de Enseñanza e Investigaciones**

FEBRERO 2000



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 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.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Medico Nacional "La Raza"

NIMODIPINA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta

Ixchel Olvera Garcia

Asesor

Dr. Juan Gustavo Vazquez Rodriguez ✓

Medico Internista

Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos HGO No 3 CMN "La Raza"

México D.F. 2000

Colaboradores

Dr Mario Manuel Matute González

Médico Ginecoobstetra del HGO No 3 CMN "La Raza"

Dr Andrés Villagran Urrutia

Médico Internista, UCLA del HGO No3 CMN "La Raza"

Gracias a Dios

Por la oportunidad que me brinda de estar aquí y de dejar de sentir su presencia en cada paso que doy.

A mi madre...

Porque con su apoyo, logro forjar un carácter decisivo en mí, y porque en los tiempos difíciles su mano, su comprensión y cariño fueron decisivos para continuar en la lucha por lograr las metas planeadas en mi formación profesional.

A mis hijos: Olinka e Iván...

Motivo de superación, amor y ternura y por el largo tiempo que estuvimos distantes para lograr esta meta.

A mi Hermano Moctezuma...

Por su cariño y apoyo incondicional.

A todos Mis Maestros...

Principalmente a los Doctores Manuel Manute González y Juan Gustavo Vázquez Rodríguez por su ayuda y todas sus enseñanzas.

Y especialmente a Victor Manuel...

Por su amor, apoyo y comprensión para el logro de mis anhelos profesionales.

Al Hospital de Ginecoobstetricia # 3 Centro Médico La Raza (IMSS) y a las pacientes, porque sin ellas no hubiese logrado aprender y formarme como especialista.

Y a todo el personal de la biblioteca: Lolita, Gustavo, Víctor, Enrique y José Luis.

Por su amistad y su gran ayuda en la realización de este trabajo. MIL GRACIAS

INDICE

Antecedentes científicos.....	1
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	7
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
Material y método.....	10
Resultados.....	13
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Preeclampsia-Eclampsia (PE) es un padecimiento que se presenta desde la vigésima semana del embarazo en adelante, durante el parto y el puerperio inmediato, caracterizado por hipertensión arterial (HTAS), proteinuria y edema, y en los casos más graves, convulsiones y/o coma. En este último caso la complicación se denomina eclampsia.(1).

La preeclampsia-eclampsia ocupa el 1er lugar como causa de morbimortalidad materna en países desarrollados como los Estados Unidos de Norteamérica y subdesarrollados, entre ellos México (2).

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del Centro Médico Nacional“LaRaza”, la preeclampsia-eclampsia ocupa el primer lugar como causa de mortalidad materna. Durante las últimas tres décadas de atención médica, presentó un pico porcentual en los años 1984-1986 de un 63.8%, y a partir de entonces, un descenso hasta presentar en 1993 el 22% de mortalidad materna(2).

El único tratamiento definitivo y programado para la preeclampsia-eclampsia es la interrupción del embarazo, sin embargo, cuando éste se presenta antes del término, conlleva una elevada tasa de morbi-mortalidad neonatal por prematuridad. Además, el retraso en la interrupción conlleva

riesgos, tanto para la madre como para el feto, pues por un lado se tiene la complicación materna, la cual puede empeorar al complicarse con un síndrome de HELLP (Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia), desprendimiento prematuro de la placenta (DPP), edema agudo pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), coagulación intravascular diseminada (CID), hematoma subcapsular e infarto hepático, e insuficiencia renal aguda (3).

La terapéutica de la preeclampsia-eclampsia va encaminada a mejorar las condiciones maternas y fetales, protección del daño endotelial y su repercusión a órgano blanco, entre ellos el cerebro. Estas acciones incluyen:

A) Medidas generales- reposo en decúbito lateral, elevación de la cabeza a 30 grados, aporte nasal de oxígeno, canalización venosa, preferentemente con catéter para la medición periódica de la presión venosa central (PVC), toma de signos vitales y diuresis horaria con sonda urinaria. B) reposición del volumen intravascular, preferentemente con soluciones hipertónicas: dextrosa al 10%, plasma fresco, albúmina humana. C) protección del daño endotelial. D) protección cerebral con anticonvulsivantes y estabilizadores de membrana celular. E) reducción de la tensión arterial (TA) F) tratamiento de las complicaciones: Síndrome de HELLP, CID, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, etc. y G) la interrupción del

embarazo una vez estabilizadas las condiciones clínicas de la paciente, disminuyéndose así el riesgo quirúrgico y anestésico (1,4,5).

El control de las crisis hipertensivas se enfoca en la prevención del accidente vascular cerebral, sin comprometer el flujo utero-placentario. En la literatura se mencionan los fármacos disponibles, pero no se menciona la cifra que debe alcanzarse. Al respecto, en la Unidad de Cuidados Intensivos del HGO 3 CMNR, la meta es la estabilización de la tensión arterial media (TAM) entre 90-95 mmHg debido a que en este rango, el mecanismo de autorregulación permanece efectivo y operante a nivel cerebral y renal, respectivamente (4).

Los fármacos utilizados en nuestro medio, vía oral (VO) son: simpaticolíticos (alfametildopa-AMD), vasodilatadores (hidralazina), bloqueadores beta o alfa adrenérgicos (propranolol, metoprolol, labetalol), bloqueadores de canales de calcio (nifedipina, nimodipina) e isoxxsuprina (1.6). En forma parenteral se utilizan: labetalol, hidralazina, isoxxsuprina y nimodipina.

La nimodipina es un bloqueador de canales de calcio (Ca^{2+}) que pertenece al grupo de las dihidropiridinas, ampliamente utilizada para prevenir el déficit neurológico por isquemia en pacientes con hemorragia subaracnoidea. El mecanismo de acción es por inhibición de los canales de calcio dependientes

del voltaje en el músculo liso vascular a concentraciones mucho más reducidas que las necesarias para interferir en la liberación de calcio intracelular o para bloquear canales de calcio operados por receptor, relajando el músculo liso arterial, pero tiene poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecte mucho la precarga cardíaca. Debido a su liposolubilidad, la nimodipina fue estudiada como fármaco para relajar la vasculatura cerebral, y se usa de manera primaria en la terapéutica de pacientes con trastornos neurológicos que se cree dependen del vasoespasmo después de la hemorragia subaracnoidea (7,8,9). Su absorción es casi completa después de su administración vía oral, sin embargo, su biodisponibilidad se halla reducida debido al metabolismo hepático de primer paso. Sus efectos se observan después de 30-60 min luego de la dosis oral. Se une en alto grado a proteínas plasmáticas (70 a 98%): su vida media (VM) de eliminación es variable, pudiendo ser de 1.3 a 60 horas. La administración repetida vía oral incrementa su biodisponibilidad y vida media a causa de saturación del metabolismo hepático. Los efectos adversos más frecuentes se deben a vasodilatación excesiva (desvanecimiento, rubor, cefalea, disestesia digital y náusea). También puede haber estreñimiento, edema periférico, tos, sibilancias y edema pulmonar.. Los hallazgos secundarios menos frecuentes son exantemas, somnolencia y en ocasiones

aumentos menores en las pruebas de función hepática (PFH) por lo que su uso en pacientes con daño hepático debe ser cuidadoso (8,9).

En cuanto al uso de la nimodipina en pacientes con preeclampsia-eclampsia no hay experiencia clínica suficiente. Se ha utilizado vía oral en pacientes con eclampsia a dosis de 30mg c/4hrs desde su ingreso hasta 24 hrs después del parto(8,10), también se encuentra disponible nimodipina intravenosa (IV), utilizándose a dosis de 10mg c/12hrs en infusión continua, ajustándose la dosis hasta 2mg/hr (5,7)

La nimodipina no reduce el flujo utero-placentario, siendo su acción bien tolerado por la madre y el feto, la suspensión del fármaco no produce efecto de rebote y no hay evidencia de que la nimodipina prolongue el trabajo de parto o incremente el riesgo de atonía uterina y hemorragia postparto (8). Se ha observado que durante su administración reduce las crisis eclámpicas, y que probablemente el mecanismo sea la vasodilatación cerebral (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ La evolución clínica de las pacientes con preeclampsia severa mejora con la administración de Nimodipina vía intravenosa?

JUSTIFICACION

El Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 Centro Médico Nacional “La Raza” es un centro de Tercer Nivel de Atención, y por lo tanto un centro de referencia, en donde la preeclampsia-eclampsia ocupa el primer lugar como causa de hospitalización y de morbilidad y mortalidad materno-fetal. El interés de este trabajo es evaluar la utilidad de la Nimodipina vía intravenosa (IV) para el control rápido de las crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia severa..

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar el uso de la nimodipina vía intravenosa en el tratamiento de pacientes con preeclampsia severa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar la presión arterial diastolica en pacientes con preeclampsia severa utilizando nimodipina como tratamiento.

Comparar la presión arterial media en pacientes con preeclampsia severa utilizando nimodipina como tratamiento.

Comparar la diuresis horaria en pacientes con preeclampsia severa utilizando nimodipina como tratamiento.

Comparar la frecuencia cardiaca en pacientes con preeclampsia severa utilizando nimodipina como tratamiento.

Comparar la presión venosa central en pacientes con preeclampsia severa utilizando nimodipina como tratamiento.

HIPOTESIS

Las pacientes con preeclampsia severa en tratamiento con nimodipina tiene mejor evolución.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

Las pacientes con preeclampsia severa en tratamiento con nimodipina tienen mejor respuesta en la presión arterial diastolica

Las pacientes con preeclampsia severa en tratamiento con nimodipina tienen mejor respuesta en la presión arterial media.

Las pacientes con preeclampsia severa en tratamiento con nimodipina tiene mejor diuresis horaria.

Las pacientes con preeclampsia severa en tratamiento con nimodipina tienen mejor respuesta en su frecuencia cardiaca.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MATERIAL Y METODO

CARACTERISTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO

La Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) del Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social , es un hospital de tercer nivel de atención, las pacientes son referidas de Hospitales Generales de Zona (segundo nivel de atención) y de Unidades de Medicina Familiar (primer nivel de atención) de las delegaciones 1 noreste, 2 noreste, Hidalgo y Estado de México del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal y comparativo

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 Centro Médico “La Raza”, con diagnóstico de preeclampsia severa comprobada por estudios de laboratorio y por clínica de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Gineco-Obstetras en 1972.

GRUPO CONTROL:

Tratamiento con alfametildopa 500 mg cada 8 horas, Hidralazina 50 mg cada 6 horas, difenilhidantoina 750 mg dosis inicial y posteriormente 125 mg cada 8 horas, dexametasona 32 mg dosis inicial y posteriormente 8 mg cada 8 horas.

GRUPO PROBLEMA:

Mismo tratamiento mas Nimodipina 1 mg por hora intravenoso.

METODOLOGIA

El universo de trabajo fue constituido por las pacientes con diagnóstico de Preeclampsia Severa hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecoobstetricia No 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" entre el 1° de Febrero al 30 de Marzo del año 2000. se realizo una evaluación inicial, registro de constantes vitales, colocación de sonda Foley y catéter para medición de presión venosa central (PVC) y toma de exámenes de laboratorio, así como firma de carta de consentimiento para el protocolo. Se formaron 2 grupos: el grupo control (Grupo 2) recibió manejo con Alfametildopa a dosis de 500mg VO c/8hrs, hidralazina 50 mg VO c/6hrs , difenilhidantoina 750 mg dosis inicial y posteriormente 125 mg cada 8 horas, dexametasona 32 mg dosis inicial y posteriormente 8 mg cada 8

horas, así como solución glucosada 10% .El grupo problema (Grupo 1) recibió el mismo manejo más Nimodipina a dosis de 1mg por hora vía intravenosa.

La evolución de las pacientes en la UCIA se registro en un formato especialmente diseñado, de donde se tomaron los datos como signos vitales, diuresis horaria y PVC, además de la vigilancia y seguimiento clínico de las pacientes durante su estancia en esta unidad, así como el análisis de los resultados.

METODO ESTADISTICO.

Como se trata de variables numéricas se utilizo "T" de Student no pareada , en variables cualitativas se utilizo la chi cuadrada.

RESULTADOS

Se incluyeron 29 pacientes, 14 del Grupo 1 (Tratamiento con nimodipina) y 15 del Grupo 2 (Tratamiento convencional). Se excluyó una paciente del grupo con nimodipina por negarse a participar en el estudio.

No se encontraron diferencias en las variables demográficas. (Tabla # 1)

Tabla # 1. Variables demográficas.

	Grupo 1		Grupo 2	
Edad en años. (promedio)	27.5	+/-7.6	28.1	+/-6.4
Semanas de Gestación.	33.6	+/-2.34	33.8	+/-2.75
Antecedentes Preeclampsia	6.8%	(n 1)	6.8%	(n 1)

Grupo 1: pacientes con tratamiento con nimodipina. Grupo 2, pacientes con tratamiento convencional.

Los antecedentes obstétricos de las pacientes tampoco mostraron diferencias.(Tabla # 2)

Tabla # 2. Antecedentes Obstétricos.

Gestaciones	0	1	2	≥3
Grupo 1	0	24.1%	20.7%	3.4%
Grupo 2	0	31.0%	13.8%	6.9%

Partos

Grupo 1	31%	10.3%	6.9%
Grupo 2	37.9%	6.9%	6.9%

Cesáreas

Grupo 1	37.9%	10.3%
Grupo 2	44.8%	6.9%

Abortos

Grupo 1	48.3%	3.4%
Grupo 2	48.3%	

Resultados en porcentajes

Los resultados del Apgar al minuto fueron los siguientes, en el grupo 1 se presentaron 7.4% recién nacidos con asfixia severa (Apgar <3), asfixia moderada 7.4% (Apgar 4 a 6) y el 29.6% sin asfixia. En el grupo 2, la asfixia severa se presentó en el 3.7% de los recién nacidos, asfixia moderada 31.7% y sin asfixia el 18.5%.

El Apgar a los cinco minutos en el grupo 1 en el 7.4% con asfixia moderada y sin asfixia el 37%. En el grupo 2 el 11.1% presentó asfixia moderada y sin asfixia el 44.4%. No se demostraron diferencias.

No se encontraron diferencias en el tiempo transcurrido desde el ingreso al momento de la interrupción de la gestación, ni en los eventos ocurridos durante ésta. (Tabla # 3)

Tabla # 3.

	Grupo 1		Grupo 2	
Tiempo del ingreso a la cirugía (horas)	10.10	+/-5.6	10.87	+/-6.24
Peso en gramos	1786.6	+/-519	1951	+/-444
Sangrado en ml	325	+/-83.9	376	+/-94.2
Diuresis en ml	120.8	+/-111	88	+/-46.16

El grupo 1 la disminución en la presión arterial diastólica a las 3 horas fue de 16.42 +/-8.86, a las 6 horas fue de 15. +/-12.4, a las 12 horas de 17.14 +/-11.04, a las 24 horas de 23.57 +/-11.83. El grupo 2 fueron de 20.33 +/-9.53, 24.33 +/-10.66, 24 +/- 11.83 y 28 +/-8.61 respectivamente. Ver figura #1.

En el grupo 1 la disminución en la presión arterial media a las 3 horas fue de 17.14 +/- 9.51, a las 6 horas fue de 17.71 +/-12.88, a las 12 horas de 19.14 +/-15.58, a las 24 horas de 25.21 +/-11.70. En el grupo 2 fueron de 19.46 +/-12.46, 25.20 +/-11.90, 25.95 +/-12.82, y 30.20 +/-8.02 respectivamente. Ver figura #2.

La frecuencia cardiaca materna al ingreso en el grupo 1 fue de 90.71 ± 14 , a las 6 horas fue de 95.57 ± 13.36 , a las 12 horas de 95.64 ± 13.23 y a las 24 horas de 87 ± 16.57 . En el grupo 2 fueron de 86.66 ± 11.35 , 87.73 ± 15.51 , 88 ± 15.51 y 90.80 ± 27.39 respectivamente. Ver figura #3.

En el grupo 1 la Presión Venosa Central inicial fue de 7.5 ± 4.9 , a las 6 horas fue de 8.7 ± 7.0 , a las 12 horas fue de 8.4 ± 6.0 y a las 24 horas de 14.7 ± 9.9 . En el grupo 2 fueron de 4 ± 1.4 , 7.8 ± 4.7 , 9.6 ± 3.6 y 11.3 ± 4.17 respectivamente. Ver figura #4.

La Diuresis Horaria inicial en el grupo 1 fue de 124.6 ± 107.47 , a las 6 horas fue de 109.85 ± 99.26 , a las 12 horas fue de 111.78 ± 54.87 , y a las 24 horas de 124 ± 95.27 . En el grupo 2 fueron de 77.60 ± 35.15 , 112.73 ± 65.81 , 115.20 ± 61.30 y 184.33 ± 53.91 respectivamente. Ver figura # 5.

Figura # 1. Cambios En la Presión Arterial Diastolica En Dos Grupos de Pacientes con Preeclampsia Severa.

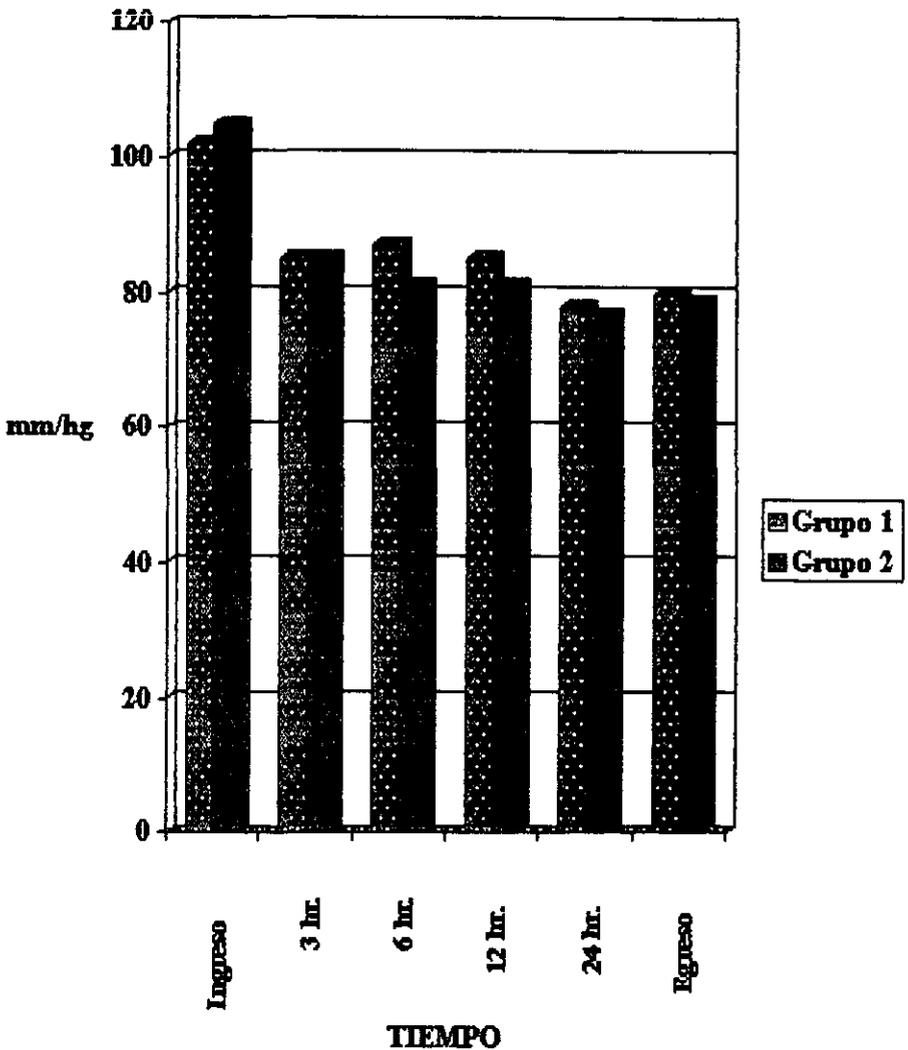


Figura # 2 Cambios en la Presión Arterial Media en Dos Grupos de Pacientes con Preeclampsia Severa

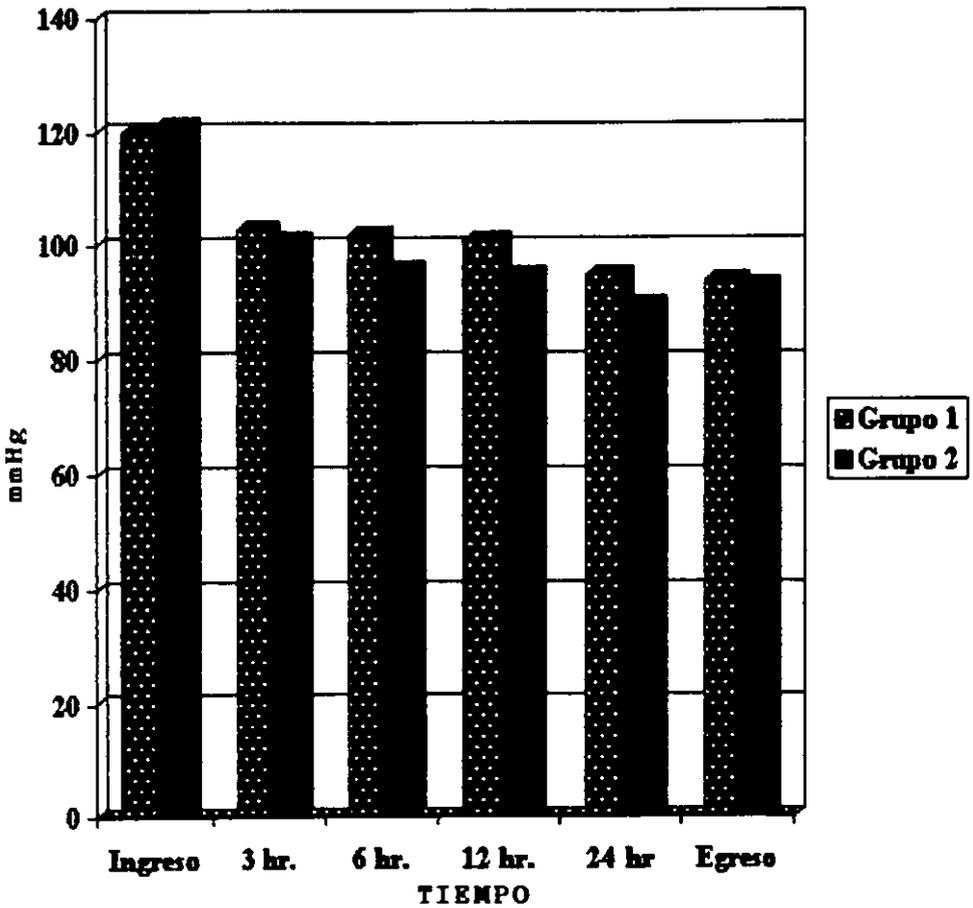


Figura # 3 Cambios en la Frecuencia Cardiaca Materna En Dos Grupos de Pacientes con Preeclampsia Severa

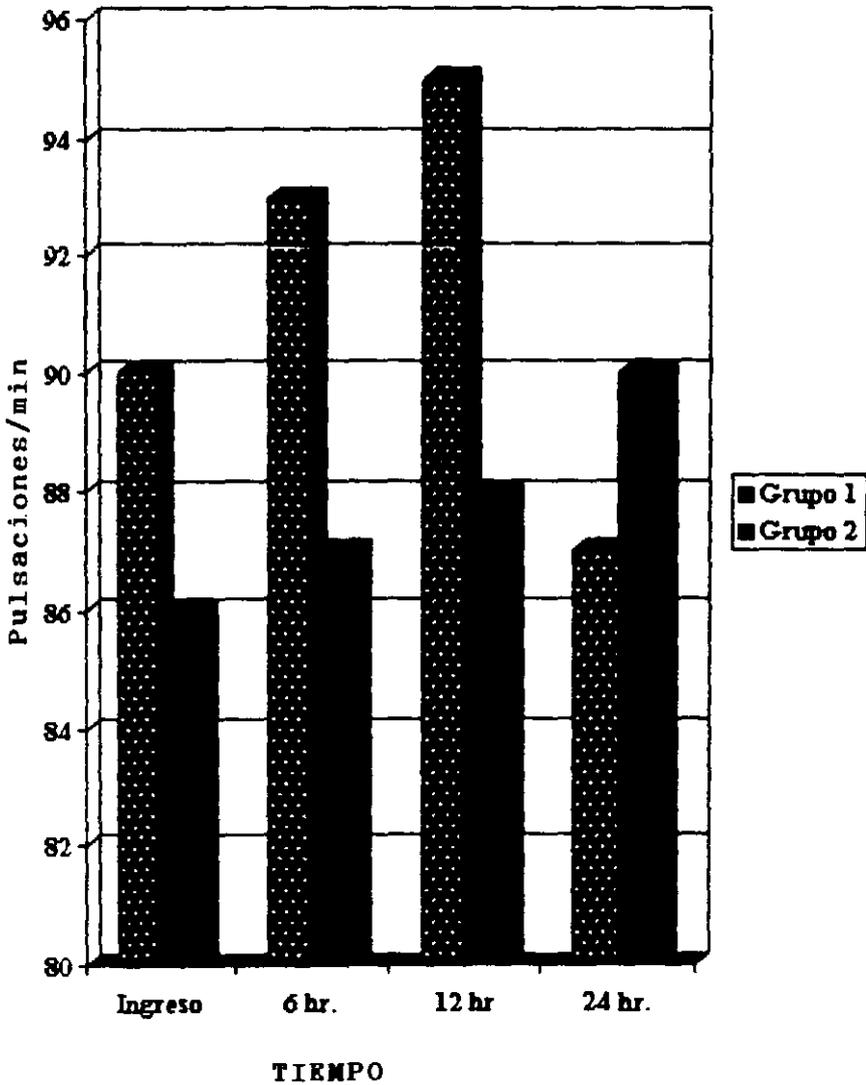


Figura # 4 Cambios en la Presión Venosa Central En Dos Grupos de Pacientes con Preeclampsia Severa

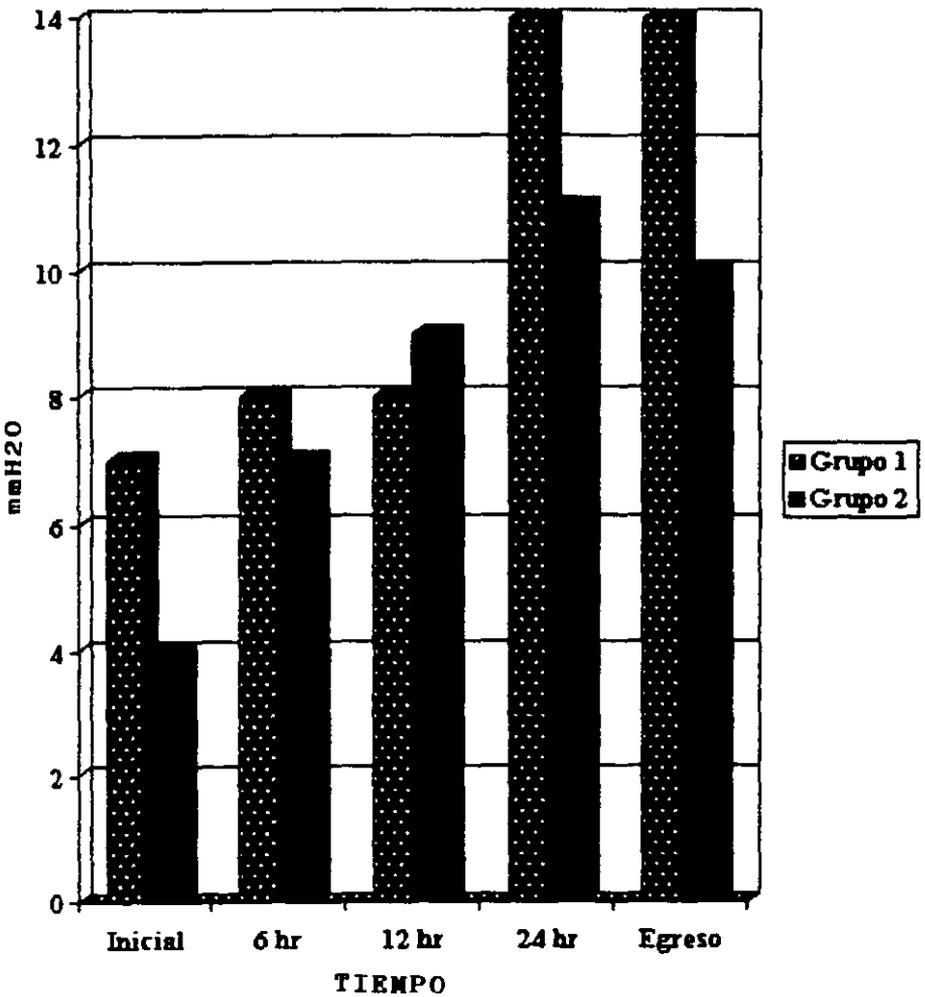
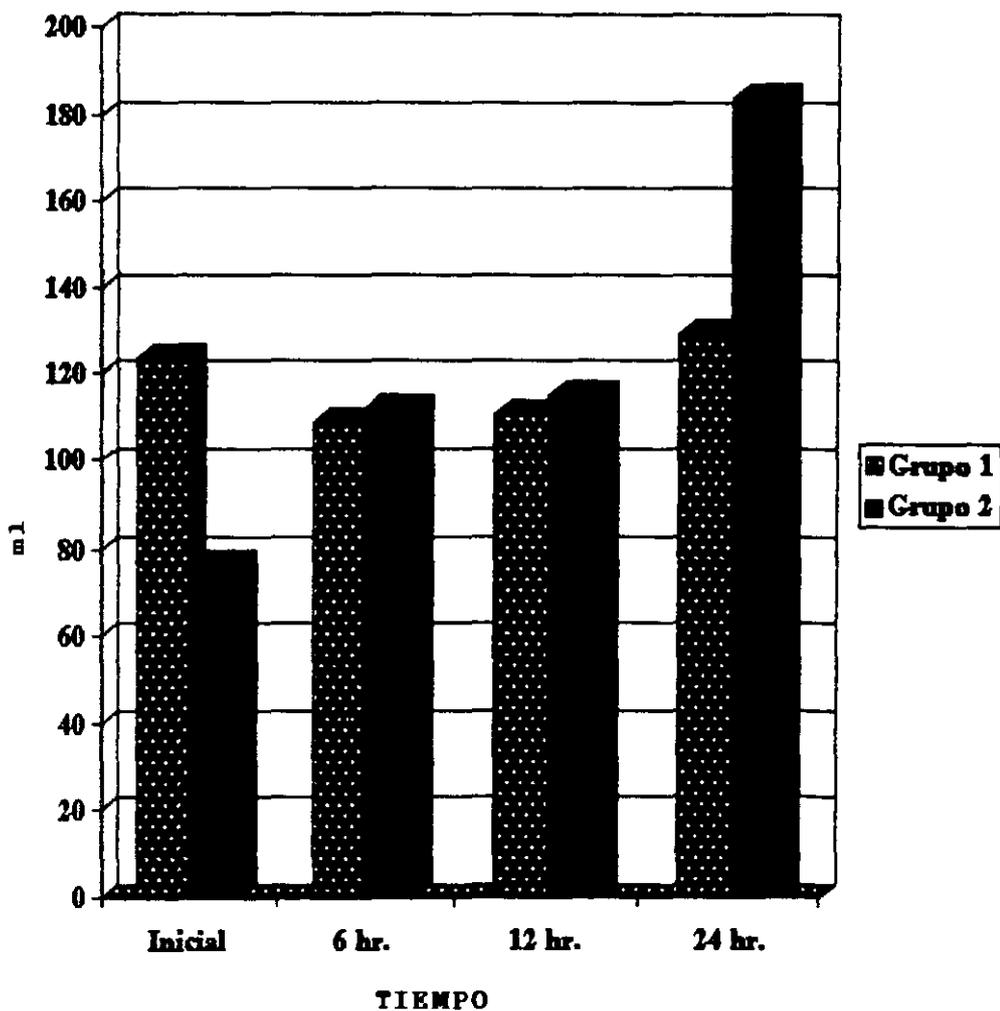


Figura # 5 Cambios en la Diuresis Horaria en Dos Grupos de Pacientes con Preeclampsia Severa



CONCLUSIONES

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la presión arterial diastólica y presión arterial media en ambos grupos.

La frecuencia cardíaca materna se mantuvo más elevada en el grupo 1, en el grupo 2 se observó una tendencia a la elevación, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

La diuresis horaria fue similar en ambos grupos.

La Nimodipina a dosis bajas (1 mg/hr) tiene un efecto similar al manejo convencional con Alfametildopa e Hidralazina, resta conocer los efectos a dosis mayores sobre las cifras de tensión arterial y sobre el Sistema Nervioso Central para lo cual son necesarios más trabajos

El presente trabajo es un estudio pionero en el uso de Nimodipina vía intravenosa como agente hipotensor en pacientes con preeclampsia – eclampsia, lo cual limita la administración de dosis altas del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alarcón F, Velasco V, Juárez C, et al. Norma Técnico Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. IMSS 1995.
2. Gaytán A, Badillo H, Tellez E, et al. Medicina en Ginecología, Obstetricia y Perinatología. HGO 3 CMNR IMSS 1994; 215-32.
3. Rodríguez D, Godina M, Hernández A, et al. Preeclampsia severa, Síndrome de HELLP e Insuficiencia renal. Ginec Obst Méx. 1997;66:48-51.
4. Vázquez Rodríguez JG. Aspectos nefrológicos de Preeclampsia-Eclampsia. Un enfoque dinámico. Nefrol Méx. 1999;20:29-36.
5. Vázquez Rodríguez JG. Daño neurológico por Preeclampsia-Eclampsia: fisiopatología, prevención y tratamiento. Rev Asoc Méx Med Crit y Ter Int. 1996;10:223-35.
6. Barton J, Sibai B. Urgencias en casos de Preeclampsia-Eclampsia que ponen en peligro la vida. Clin Ginec y Obst. Temas Actuales. 1992;2:
7. Anthony J, Mantel G, Johanson R, et al. The haemodynamic and respiratory effects of intravenous nimodipine used in the treatment of eclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103:518-22.

8. Belfort M, Saade G, Moise K, et al. Nimodipine in the management of preeclampsia: Maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:417-24.
9. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Novena ed. México Interamericana. 1996:821-28,835-62.
10. Belfort M, Carpenter R, Kirshon B, et al. The use of Nimodipine in patient with eclampsia: Color Flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:204-206.