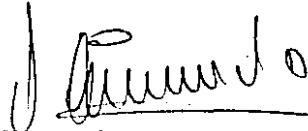


11217
183
201

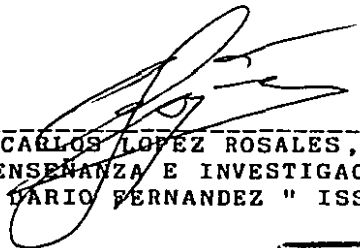
TRABAJO DE INVESTIGACION

"CAMBIOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL POSTERIOR
A LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA EN PACIENTES
CON HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO"

A U T O R I Z A :

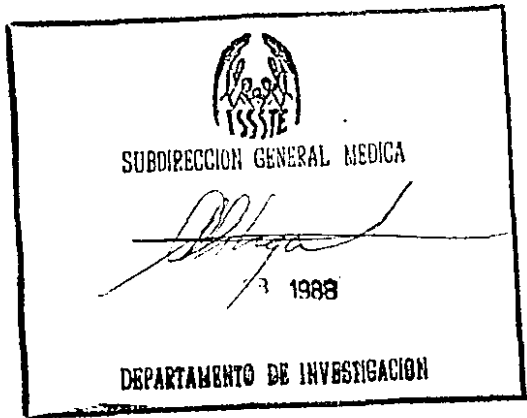


DR. JORGE HUGO CISNEROS LUGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DE SERVICIO DE G-0



DR. CARLOS LOPEZ ROSALES,
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
H.G. "DR. LARIO FERNANDEZ " ISSSTE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
1988
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION



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.

S U M M A R Y

The purpose of this investigation was to analyze the changes in frequency heart fetal after administration of nifedipine in seven patients with severe hypertension during pregnancy. The effects on maternal pressure were also analysed. The fetal heart recording was made for at least 30 minutes during first hour after dosage of nifedipine 10 mgs orally. This was compared, using Fisher's score with a recording made on the same patient within 30 minutes. In the present study nifedipine effectively lowered the blood pressure. Its onset of action was prompt. The patterns of fetal heart rate shown an improvement in Fischer's score and the reactivity fetal. The data suggest that nifedipine may have a place in this management of hypertensive problems in pregnancy. Further controlled investigations are therefore needed to define its role more accurately.

R E S U M E N

El objetivo de esta investigación fue analizar los cambios en la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de nifedipina en siete pacientes con hipertensión severa durante el embarazo. También se analizaron los efectos sobre la presión arterial materna. La frecuencia cardíaca se registró durante 30 minutos después de la administración de 10 mgs de nifedipina oral. Esto se comparó utilizando la puntuación de Fischer con un registro previo de 30 minutos en la misma paciente. La nifedipina disminuyó la presión sanguínea en forma efectiva, de inicio y de acción rápida. Los patrones de frecuencia cardíaca fetal mostraron una mejoría de la puntuación de Fischer y de la reactividad fetal. Estas observaciones sugieren que la nifedipina tiene un lugar en los problemas hipertensivos del embarazo. Es necesario realizar estudios controlados para definir su papel más exactamente.

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

La hipertensión severa en el embarazo, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, así como también su - asociación a un significativo número de problemas fetales (1).

El tratamiento de la hipertensión en el embarazo es tema de con - troversia. El uso de nuevos agentes farmacológicos amplía más el arsenal de recursos para su manejo.

La hidralazina y el diazóxido, son los fármacos utilizados en - el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo (2). — Sin embargo, su administración parenteral y la alta incidencia de efectos secundarios limitan su uso.

Recientemente se ha informado que los agentes bloqueadores de - la entrada del calcio tienen un potencial uso terapéutico en — una variedad de condiciones clínicas, entre ellas: el manejo de la hipertensión sistémica (3), amenaza de parto pretérmino (4), dismenorrea (5), cardiomiopatía hipertrófica, preservación de - la isquemia miocárdica (6), enfermedad periférica, insuficien— cia cerebrovascular, cefálea migrañosa, hipertensión pulmonar, asma y espasmo esofágico (7).

Es generalmente aceptado, que el grado de activación de la pro- teina contráctil del músculo liso está directamente relacionada con la concentración del calcio citoplásmico, la cual puede in- crementarse por la entrada del ión desde el medio extracelular y/o por liberación desde los sitios de almacenamiento intracelu- lar (8). En estos mecanismos de liberación y captación es don- de se ubica el papel de los canales del calcio en la membrana - celular.

Se han reconocido dos tipos de canales del calcio. Uno, es activado por cambios en el potencial de membrana y han sido llamados "potencial sensitive channel" -PSC-. El otro tipo de canal de membrana es activado por la interacción de un agonista-receptor, el "receptor-operated-channel" -ROC. Este mecanismo quizás permita la entrada de iones diferentes del calcio (9).

El calcio también es liberado desde los sitios de almacenamiento intracelular (superficie interna de la membrana celular, retículo sarcoplásmico, mitocondrias), los cuales son menos afectados por la concentración extracelular de calcio (10).

Los bloqueadores de la entrada del calcio forman un grupo heterogéneo de compuestos que pretenden inhibir la entrada del calcio a través de la membrana celular. Algunos de estos fármacos incluyen: Verapamil, el D-600 y la nifedipina, los cuales tienen mayor selectividad para bloquear los mecanismos relacionados con el acoplamiento de la excitación-contracción, probablemente a través de los canales PSC. La inhibición de la entrada del calcio no solo causa una disminución directa en la concentración del calcio intracelular sino también una disminución en la liberación del calcio desde los sitios de almacenamiento. De tal manera que la potencia relajante de un calcio antagonista dependerá de la combinación de estos mecanismos y la sensibilidad de los canales del calcio al fármaco. Lo que implica efectos específicos sobre cierto tipo de actividad contráctil, así demostrado para la nifedipina (9).

La nifedipina (ácido, ester, dimetil 1,4-dihidro-2,6 dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinacarboxílico), es uno de los más potentes calcio antagonistas disponibles. In vivo su patrón de acción difiere del Verapamil en que parece tener una marcada --

acción sobre la vasculatura periférica más que sobre la cardíaca (11). En el hombre los efectos hemodinámicos de nifedipina sugieren un sitio de acción principalmente sobre la resistencia vascular, sin excluir un efecto sobre la capacitancia de los — mismos (12, 13).

Existen pocos estudios acerca del uso de estos fármacos durante el embarazo y sus efectos sobre el feto. Se ha utilizado en — amenaza de parto pretérmino con efecto tocolítico favorable, — sin efectos adversos aparentes en el recién nacido y la madre — (4, 14). Sin embargo, algunos artículos han reportado efectos secundarios como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo uterino y de la oxigenación fetal (15). Ducsay y Cols — (16) reportaron una marcada acción tocolítica de la nifedipina acompañada de una significativa acidosis fetal e hipoxemia en — monas rhesus preñadas.

La primera publicación acerca del uso de nifedipina en el control de la hipertensión severa en el embarazo corresponde a — Walters y Redman (17), quienes obtuvieron un control adecuado — de las cifras tensionales, sin observar efectos secundarios maternos o fetales.

En el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital "Dr. Darío — Fernández" ISSSTE, se utiliza en forma rutinaria la nifedipina en casos de hipertensión severa en el embarazo, por lo que es — importante conocer sus efectos secundarios maternos y fetales — que asegure su uso racional e inocuidad en el binomio materno— fetal.

El objetivo de nuestro estudio es determinar los cambios de la frecuencia cardíaca fetal posterior a la administración de nifedipina en pacientes embarazadas con hipertensión severa.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron siete pacientes de marzo a noviembre de 1988 en el Hospital General "Dr. Darío Fernández" ISSSTE, que ingresaron — con el diagnóstico de Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE) cuyos criterios de inclusión fueron: edad gestacional mayor de — 34 semanas, cifras tensionales de 170/110 mmHg o mayores, defini da por el cuarto ruido de Korotkov, con o sin trabajo de parto. Se excluyeron todas aquellas pacientes con otra patología asocia da al embarazo tales como: diabetes, isoimmunización materno-fe- tal, cardiopatías, embarazo gemelar o múltiple, presentación pél vica, gestación menor de 34 semanas e hipertensión arterial pre- via.

En la Unidad de Tocoquirúrgica o en Sala de Hospitalización, una vez se detectaban cifras tensionales de 170/110 mmHg o mayores — se realizaba registro cardiotocográfico durante 30 minutos; se— guidamente se administraba a la paciente nifedipina 10 mgs cápsu la sublingual (Adalat Bayer) e inmediatamente se realizaba nuevo registro CTG durante 30 minutos. La tensión arterial se medía — cada 10 minutos durante 30 minutos posterior a la administración de nifedipina. Así también se anotaban los signos y síntomas — que la paciente refería.

Para los registros cardiotocográficos se utilizó un cardiotocó— grafo Modelo III marca Corometrics Medical Systems, Inc. La ten sión arterial se medía con un baumanómetro de columna de mercu— rio marca Adex. Todos los registros se realizaron con la pacien te en semifowler y decúbito lateral; se descartaron estados de — hipoglicemia transitoria fetal, administrando a la paciente solu- ciones hipercalóricas vía oral cuando las condiciones lo requi— rieron (ayuno previo, etc.).

Los registros cardiotocográficos fueron evaluados mediante el -
esquema de puntuación de Fischer (18) (Ver cuadro 1). En los -
registros con calificación de 8-10, el estado fetal se conside-
ra dentro de parámetros fisiológicos normales y de pronóstico -
favorable. Los registros con calificación de 5-7 se considera-
ban con un estado fetal dudoso y de pronóstico abierto o aleato-
rio. Los registros con calificación de 4 o menos, el feto se -
encuentra con deterioro grave de su bienestar y el pronóstico -
es desfavorable (Ver cuadro 2). También se aplicaron los pará-
metros de Reactividad Fetal (19) para evaluar los registros car-
diotocográficos. Se consideró como patrón reactivo al registro
con las siguientes características: FCF basal de 120-160 - - -
lat/min, fluctuación mayor de 6 lat/min, aceleraciones mayor -
de 15 lat/min y duración mayor de 15 segs.; movimientos fetales
mas de 5/20 minutos. El patrón No Reactivo se consideró con --
las siguientes características: FCF basal de 120-160 lat/min.,
una fluctuación menor de 6 lat/min, no hay aceleraciones y hay-
menos de 5 movimientos fetales en 20 minutos.

PARAMETROS	PUNTUACION		
	-0	1	2
F C F Basal	>180 <100	100-119 161-180	120-160
Amplitud de oscilaciones	< 5	5-9 >30	10-30
Frecuencia de oscilaciones	< 2	2-6	>6
Aceleraciones	Ninguna	Periódicas	Esporádicas
Deceleraciones	Tardías variables desfavorables	Variables	Ninguna Dip. 0

CUADRO I. Esquema de puntuación de Fischer.

PUNTUACION	ESTADO FETAL	PRONOSTICO
8-10	Fisiológico	Favorable
5-7	Dudoso	Abierto
4	Deteriorado	Desfavorable

CUADRO II. Correlación de la calificación de Fischer con el estado y pronóstico fetal.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

R E S U L T A D O S

Se estudiaron siete pacientes con el diagnóstico de Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE) severa, con edad gestacional en promedio de 37.6 semanas y un rango de 35 a 40 semanas; las cifras tensionales en promedio fueron de 174/118 mmHg con rango de 170-190/110-130 mmHg. Cinco pacientes fueron primigestas con edad promedio de 25 años y un rango de 20-31 años. Una paciente secundigesta de 28 años de edad y otra paciente gran multigesta, gran múltipara (GXII) de 42 años de edad (Ver cuadro 3).

A todas las pacientes, previo registro cardiotocográfico basal durante 30 minutos, se le administró nifedipina 10 mgs sublingual e inmediatamente se registró la frecuencia cardíaca fetal durante 30 minutos.

A los 30 minutos de haberse administrado la nifedipina, la presión arterial había disminuido en promedio a 142/95 mmHg con rango de 135-150/90-100 mmHg que corresponde a un decremento del 19.5 %.

De las siete pacientes, cuatro mejoraron la puntuación en el registro cardiotocográfico posterior a la administración de nifedipina hasta una calificación de 8, aproximadamente el 57%; tres de estos registros habían sido considerados No Reactivos y posterior a la administración de nifedipina se calificaron como Reactivos. En dos pacientes, el 28.5%, la calificación del registro previo y postnifedipina no tuvo cambios en la puntuación ni en la Reactividad del producto.

En solo una paciente, que representa el 14%, el registro cardiotocográfico posterior a la administración de nifedipina disminuyó su puntuación desde 8 hasta 6 y se le consideró No Reactivo - (Ver cuadro 4).

En todas las pacientes el embarazo se resolvió dentro de las 72 hrs posteriores a su ingreso y al momento de realizar la prueba no se había administrado algún otro medicamento hipotensor.

En cinco pacientes, todas primigestas, el embarazo se resolvió mediante operación cesárea, que representa el 71%. Solo dos pacientes, el 29%, tuvieron parto vaginal.

El peso de los productos fué en promedio 2.529 grs con un rango de 3.150 grs. Cinco productos, el 71% fueron considerados de bajo peso con retraso del crecimiento intrauterino. La calificación de apgar a los 5 y 10 minutos fué así: cinco niños tuvieron 8-9, uno 7-8 y otro 9-9.

En las madres no se registró ningún efecto secundario posterior a la administración de nifedipina sublingual.

PACIENTE	EDAD	GESTA	SEMANAS DE GESTACION
1	42	XIII	39
2	28	II	38
3	25	I	40
4	23	I	35
5	26	I	38
6	20	I	37
7	31	I	38

CUADRO III .

PACIENTE	RCTG Pre Nifedipina		RCTG Post-Nifedipina	
	P-F"	R/NR'''	P-F	R/NR
1	6	NR	8	R
2	6	NR	8	R
3	7	NR	8	R
4	8	R	8	R
5	7	NR	7	NR
6	7	R	8	R
7	8	R	6	NR

CUADRO IV.

'RCTG : Registro cardiotocográfico
 " P-F : Puntuación de Fischer
 ''' R/NR: Reactivo/ No Reactivo.

PACIENTE	TENSION ARTERIAL	
	PreNifedipina	PostNifedipina
1	170/110	140/95
2	170/110	140/95
3	180/130	140/100
4	170/130	150/100
5	170/110	140/90
6	190/130	150/100
7	170/110	135/90

CUADRO V . Cifras de tensión arterial pre y 30 - mins post-nifedipina.

PACIENTE	VIA RESOLUCION EMBARAZO	Apgar 5-10'	
			PESO
1	Vaginal	8-9	2980 grs
2	Vaginal	8-9	3150
3	Cesárea	8-9	2300
4	Cesárea	7-8	2320
5	Cesárea	8-9	2650
6	Cesárea	9-9	2000
7	Cesárea	8-8	2300

CUADRO VI. (Ver explicación en el texto).

D I S C U S I O N

En el presente estudio, la nifedipina produjo una disminución de la presión arterial del 19.5%, la tendencia de los cambios observados en el registro de la frecuencia cardíaca fetal apunta hacia una mejoría del patrón de la misma expresado por una mejor puntuación del esquema de Fischer (18) y de los parámetros de reactividad fetal de Aladjem (19), obtenidos posterior a la administración de nifedipina; probablemente secundario a la disminución de la resistencia vascular placentaria y la vasodilatación a este nivel, lo que repercutiría en un mayor riego uteroplacentario.

Walters y Redman (17), no encontraron diferencias en la puntuación de Fischer antes y después de administrar nifedipina en embarazadas con hipertensión severa, tampoco encontraron efectos secundarios fetales en el recién nacido. Rizzo y Cols (20) reportaron en embarazos normales y con fetos saludables, una disminución del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical debido a una disminución de la resistencia placentaria. Otros autores (21, 22) han reportado en embarazos complicados con hipertensión y retardo del crecimiento intrauterino, un incremento del índice de pulsatilidad. Parisi (23) reportó el desarrollo de hipercapnia, acidosis y posible hipoxemia en fetos de ovejas hipertensas tratadas con Nicardipina, otro calcio antagonista.

En nuestro estudio no encontramos efectos secundarios maternos atribuibles al uso de nifedipina.

En el momento actual del conocimiento y la necesidad de contar con medicamentos para el tratamiento de la hipertensión asociada al embarazo que sean a su vez de fácil vía de administración inicio de acción rápida, acción prolongada y sin efectos secundarios maternos o fetales, la nifedipina deberá tenerse en cuen

ta como recurso terapéutico.

En resumen, la nifedipina mostró ser efectiva para disminuir las cifras elevadas de tensión arterial sin efectos secundarios materno o fetales. El patrón de la frecuencia cardíaca mostró una tendencia hacia la mejoría de sus variables. Es necesario, realizar otros estudios con mayores series de pacientes para asegurar los beneficios e inocuidad de este medicamento.

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

- (1) PAGE, E. & CHRISTIANSON, R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol* -- 125, 740-746 1976.
- (2) REDMAN, C.W.G. The use of antihypertensive drugs in hypertension in -- pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 4, 685-705. 1977.
- (3) KUMATIMA, I., UEDA K., KAMATA, C., & COIS. A study on the effects of -- nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. *Jpn Heart J.* 19, 455-467. 1978.
- (4) ULMSTEN, U., Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* 236: 69-72. 1984.
- (5) FORMAN, A., ANDERSSON, K.E., ULMSTEN, U., Combined effects of diflunisal and nifedipine on uterine contractility in dysmenorrheic patients. *Prostaglandins* 23: 237-47. 1982.
- (6) CLARK, RE, CHRISTIELB, IY., FERGUSON TB., et al. Laboratory and initial clinical studies of nifedipine, a calcium antagonist for improved myocardial preservation. *Ann Surg.* 193:719-32. 1981.
- (7) MCCALL, D., WALSH, RA., FROHLICH, E.D., et al. Calcium entry blocking -- drugs mechanisms of action, experimental studies and clinical uses. *Curr Probl Cardiol.* 8:49-65, 1985.
- (8) BRAUNWALD, E., Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *The New Eng J Med.* 307: 26, 1618-1627, 1982.
- (9) FORMAN, A., Calcium entry blockade as a therapeutic principle in the -- female urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 121. 1984.

- (10) DEVINE, C. E., SOMLYO, A.V., Sarcoplasmic reticulum and mitochondria — as cation accumulation sites in smooth muscle. *Philos. Trans. R. Soc. — Lond. B. Biol. Sci.* 1973, 265, 17-23.
- (11) FLECKENSTEIN, A.: On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. In 3rd International adalat — symposium *New therapy of ischemic heart disease*. Eds.: A. D. Jatene and P.R. Lichtlen. *Excerpta Medica, Amsterdam Oxford*, 1976, pp. 1-13.
- (12) GUAZZI, M., OLIVARI, M.T., POLESE, A., and COLS. Nifedipine a new anti-hypertensive with rapid action *Clin. Pharmacol. Therap.* 22, 528-532, 1977.
- (13) LYDTIN, H., Lohmüller, R., SCHMID, H., WALTER, J., Comparative hemodynamic studies with adalat and other antianginal drugs. In 1st International adalat symposium. *New therapy of ischemic of disease*. Ed.: A. D. Janete and P.R. Lichtlen. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford* 1976, — pp 98-106.
- (14) ULMSTEN, U., ANDERSSON, K.E., WINGERUP, L., 'Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980; 229: 1-5.
- (15) HOLBROOK, RH, KATZ, M., HENDRICKS, S. K., et al., Maternal cardiovascular and uterine blood flow changes during acute and chronic administration of nicardipine-HCL (Abstr). Presented at the thirty-third annual — meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Toronto, Canada: — Society for Gynecologic Investigation, 1986.
- (16) DUCSAY, C.A., COOK, M. J., VEILLE, J.C., et al. Cardiorespiratory — — effects of calcium channel blocker tocolysis in pregnant rhesus monkeys. In: Jones CT, Nathanielsz PW, eds, *The physiological development of the fetus and newborn*. London: Academic Press, 1985:423-8.

- (17) WALTERS, B.N.J., & REDMAN, C.W.G. Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *Br. J. Obstet - Gynaecol.*, 91:330-336, 1984.
- (18) FISCHER, W.M., STUDE, I., y BRANDT, H.: Proposal for a new evaluation - score for the antepartum cardiotocogram. En: *Abstr. 5th Europ. Congr. - Perinat. Med.*, Ed. Almqvist & Wiksell Tryckeri, Upsala, 1976 pag. 28.
- (19) ALADJEM, S., FERLA, A., REST, J., y STOJANOVICH, J., : Monitorización - fetal prenatal no estresante. *Acta Ginecol.*, Madrid, 30, 179, 1977.
- (20) RIZZO, G., ARQUINI, D., MANCUSO, S., ROMANINI, C., Effects of nifedipine on umbilical artery velocity waveform in healthy human fetuses. - - *Gynecol obstet. Invest* 24:151-154 (1987).
- (21) TRUDINGER, B.J., : GILES, W.B.; COCK, C.M.; BOMBARDIERI, J.; COLLINS, L. Fetal umbilical artery velocity waveforms and placental resistance; clinical correlation. *Br. J. Obstet Gynaec.* 92: 23-30 (1985).
- (22) FLEISHER, A.; SHULMAN, H.; FARMAKIDES, G.; BRCCERO, L.; BLATTNER, P.; - RANDOLPH, G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J. Obstet. Gynec.* 151: 502-505 (1985).
- (23) PARISI VM, SALINAS JK, STOCKMAR EJ. Placental vascular responses to - - nicardipine in the hypertensive ewe (Abstract). Presented at the - - - thirty-third annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Toronto Canada: Society for Gynecologic Investigation, 1986.