

USO DE NITROPRUSIATO DE SODIO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL SEVERA DE LA PRE-ECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

HOSPITAL DOCENTE CAYETANO HEREDIA

Dr. EDUARDO GOTUZZO HERENCIA (*)

Dr. OSCAR SITU ROJAS (*)

Dr. HILARIO HURTADO KOO (**)

RESUMEN

Se reportan 8 pacientes portadoras de Toxemia del Embarazo: 6 con Eclampsia y 2 con Pre-Eclampsia. Ambos grupos presentaron Hipertensión Arterial Severa (PA promedio: 216/146 mmHg). Se les administró Nitroprusiato de Sodio en Infusión, disminuyendo la presión arterial a niveles aceptables (PA promedio: 150/105 mmHg), sin efectos colaterales significativos sobre la madre y el feto.

El número de pacientes reportadas es pequeño y no se puede obtener conclusiones definitivas, pero este Estudio demuestra que con el uso de Nitroprusiato de Sodio es posible controlar la hipertensión de la Toxemia del Embarazo a niveles razonables y, por lo tanto, disminuir la morbilidad y mortalidad en esta entidad.

Otro hecho de interés de esta publicación, radica en ser la primera vez que se reporta el uso de Nitroprusiato de Sodio en la Hipertensión arterial de la Toxemia del Embarazo.

SUMMARY

A series of 8 patients with Toxemia of Pregnancy is reported: Six had Eclampsia and two Pre-Eclampsia. Both groups had severe hypertension (BP average of 216/146 mmH). An infusion of Sodium Nitroprusside was given, bringing the blood pressure down to acceptable levels (BP average 150/105 mmHg) without significant side effects on either the mother or the fetus.

Since the number of patients studied is small, the authors can not arrive at definite conclusions, but this study shows that with the use of Nitroprusside it is possible to control the hypertension of Toxemia of Pregnancy close to reasonable levels. There is also an indication of decreased morbidity and mortality using this treatment.

This is the first report on the use of Sodium Nitroprusside in Severe Hypertensive patients with Toxemia of Pregnancy.

La toxemia gravídica es un término genérico que se utiliza para caracterizar a un Cuadro Clínico que asocia hipertensión arterial con edema y/o albuminuria en gestantes del tercer trimestre. Su ocurrencia suele ser muy frecuente en

primigrávidas, sin control pre-natal. Cuando no se acompaña de convulsiones se le denomina PRE-ECLAMPSIA y cuando se acompaña con convulsiones tónico-clónico generalizadas, sin etiología conocida (hemorragia, intracraneal,

(*) Servicio de Nefrología - Dpto. de Medicina.

(**) Dpto. de Ginecología y Obstetricia.

tumor, etc.) se le denomina ECLAMPSIA. Esta situación clínica es una forma de Encefalopatía Hipertensiva y se acompaña de 5% de mortalidad materna y 25% de mortalidad fetal (1).

No está bien aclarada la etiopatogenia ni el curso fisiopatológico evolutivo de la Toxemia, pero la hiperreactividad vascular conduce a la vasoconstricción generalizada y ésta eventualmente a la Isquemia Cerebral, convulsiones, coma y muerte. La presión arterial "per se" no es la responsable del Cuadro Clínico, dado que existen formas raras de Eclampsia con P. A. normal. Sin embargo, cuando la Eclampsia y la Pre-Eclampsia se acompañan de hipertensión arterial —su componente más frecuente— ésta refleja el aumento de la resistencia vascular cerebral y la experiencia clínica, muestra que al bajar la hipertensión arterial: mejora el sensorio, desaparecen las convulsiones y disminuye la vasoconstricción arterial.

Por esta razón, resulta muy útil y se recomienda el uso de hipotensores parenterales, hasta obtener valores aceptables de presión arterial (2).

En la toxemia o pre-eclampsia leve, es optativo el uso de agentes hipotensores como la reserpina ó hidralazina, cuyo efecto inicial ocurre a las dos horas, tiempo demasiado prolongado cuando se desea tratar una Urgencia Hipertensiva, como ocurre en la Eclampsia y Pre-Eclampsia grave. En tal sentido, se ha demostrado la eficacia del Diazóxido (3) aplicado endovenosamente, en bolo y muy rápido (10-15''), actuando a partir del segundo minuto con buenos resultados. Tiene algunos inconvenientes reconocidos.

- Retiene sodio y agua.
- Es hiperglicemiante.
- Los valores de presión arterial "no son titulables".
- Frecuentemente detiene la labor de parto.

El Nitroprusiato de Sodio, aplicado endovenosamente a dosis de 50—100 mg. en 1000 cc de Dextrosa al 5% AD y goteo regulable, ha demostrado ser un excelente y poderoso hipotensor, cuyo mecanismo de acción es vasodilatación periférica debido a relajación de musculatura lisa por probable acción del ION "NITROPRUSIATO" (4,5,6).

La acción hipotensora ocurre de inmediato y se mantiene mientras se aplica la infusión, al descontinuar el goteo, la P.A. retorna a sus valores iniciales en 1-10 minutos. Hay autores que opinan que es más potente hipotensor que existe (5,7).

Produce escasos signos de toxicidad aún cuando se utiliza por largo tiempo y esto ocurre con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales correlacionan con el nivel sérico de tiocianato y se presentan cuando el nivel sérico de éste es mayor de 12mgr% (8,9).

El Nitroprusiato de Sodio tiene un inconveniente reconocido; se necesita un estricto control del goteo de la infusión de la presión arterial cada 5 minutos.

La efectividad del Nitroprusiato de Sodio, está bien demostrada previamente (5,6,7,8,10) pero no está señalado en la literatura su uso en Eclampsia y Pre-Eclampsia, forma grave.

Por su potente y efectiva acción hipotensora, a través de la vasodilatación periférica, como su tiempo de acción muy corto y su escaso efecto tóxico, así como su efecto hipotensor sin disminuir el flujo sanguíneo sobre la placenta (11), el Nitroprusiato de Sodio ha sido utilizado como droga alternativa en el tratamiento de la Eclampsia y Pre-Eclampsia forma grave, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Docente Cayetano Heredia.

Se presenta ocho pacientes portadoras de Eclampsia y Pre-Eclampsia forma grave, en quienes se utilizó Nitroprusiato de Sodio, controlando la hipertensión arterial severa existente a valores aceptables en pocos minutos, con escasos efectos colaterales.

MATERIAL Y METODOS

De 46 pacientes con Eclampsia, admitidas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Docente Cayetano Heredia (1969-1975), se encontraron 41 historias, de las cuales seis habían recibido Nitroprusiato de Sodio en Infusión, como parte de tratamiento de la Eclampsia. De 150 historias de toxemia severa, revisadas, se obtuvo 2 casos que habían recibido Nitroprusiato de Sodio. Una de las pacientes (E.O.S.) desarrolló toxemia severa y fué tratada con Nitroprusiato de Sodio; en su siguiente gestación no se controló y desarrolló Eclampsia, siendo tratada con Nitroprusiato de Sodio.

En las ocho oportunidades en que se utilizó Nitroprusiato de Sodio, las pacientes recibieron además tratamiento convencional de la Eclampsia y Pre-Eclampsia:

- 1.—Sulfato de Magnesio de 4 - 8 gr IM y luego igual dosis condicional a hipereflexia.
- 2.—Fenobarbital 100 mgr IM cada 8 horas o Diazepan 5 - 10 mgr. EV.
- 3.—Furosemida 40 - 80 mg EV cada 8 horas en el primer día y luego dosis para mantener diuresis en más de 1000 cc por día.

En algunas pacientes, se utilizó Reserpina 1.0 mgr IM sin respuesta significativa y en otras la presión arterial al ingreso era tan severa que se inició tratamiento de inmediato con Nitroprusiato de Sodio en infusión, utilizando 50 - 100 mg en 1000 cc de Dextrosa al 5 % AD y se mantuvo hasta horas después del parto, en que los requerimientos de hipotensores disminuye ostensiblemente.

El Nitroprusiato de Sodio (R) (Impactum) existe comercialmente y se utilizó ampollas de 50 mg en 5 cc preparados por Laboratorios Sanitas del Perú, y se colocó 1 - 2 ampollas en un frasco de un litro de Dextrosa al 5 % AD, pasando endovenosamente a goteo promedio con el que la presión arterial se estabilizaba en valores aceptables y luego era controlada cada 5 - 10'. No poseemos el Dropler percutáneo para medir, permanentemente, la presión arterial ni bomba de infusión continua, por lo que el goteo se reguló manualmente. Estas dos situaciones son claras desventajas de su uso, en nuestro medio.

Por considerar que la infusión de Nitroprusiato de Sodio iba a durar períodos breves, no se creyó conveniente el dosaje sérico de Tiocianato. Esta situación será corregida en el trabajo prospectivo planeado, midiendo el nivel sérico de Tiocianato cada 48 horas, así como en el cordón umbilical.

TABLA N° 1

Caso/H.C.	Edad	Semanas gestación Gestaciones previas	Antecedentes	Laboratorio	Diagnóstico
1. Z.D.L. 106626	23 años	32 Semanas 1a. Gestación	—	Anemia leve Creatinina : 0.9 mg Acido Urico : 11.9 Proteinuria 24h: 1.6 grs Urocultivo : Kleb. Eubact.	— Eclampsia — Infección Urinaria
2. M.O.B. 51220	39 años	27 Semanas 3a. Gestación	Litiasis renal Grand mal	Creatinina : 1.7 mg Acido Urico : 10.6 mg Proteinuria 24h: 6.13 Urocultivo : E. Coli	— Eclampsia con muerte intraútero — Infección Urinaria
3. F.R.A. 140987	30 años	39 Semanas 1a. Gestación	—	Creatinina : 1.3 mg Acido Urico : 6.7 mg Proteinuria 24h: 9.07 grs.	— Eclampsia
4. N.Z.N. 149437	26 años	36 Semanas 2a. Gestación	Hipertensión arterial Esencial desde 22 años	Creatinina : 1.0 Acido Urico : 8.5 mg Proteinuria 24h: 12.9 gr	— Eclampsia
5. E.O.V. 109056	25 años	36 Semanas 3a. Gestación	Abortos (2)	Anemia moderada Creatinina : 1.3 mg Acido Urico : 8.4 mg Proteinuria 24h: 0.66 grs	— Toxemia severa
	26 años	36 Semanas 4a. Gestación	—	Anemia leve Creatinina : 1.7 mg Acido Urico : 9.9 mg Proteinuria 24h: 3.7 gr	— Eclampsia
6. H.G.V. 146490	31 años	32 Semanas 6a. Gestación	Toxemia (2) con natimuerto (2)	Creatinina : 0.75 Acido Urico : 9.9 mg Proteinuria 24h: 10.6 gr.	— Eclampsia
7. L.Z.R. 152686	42 años	35 Semanas 10a. Gestación	Toxemia (8) con natimuerto (2) Cesareada anterior	Anemia moderada Creatinina : 2.0 Acido Urico : 6.8 mg Proteinuria 24h: 8.29	— Toxemia severa

TABLA N° 2

Caso/H.C.	PRESION ARTERIAL		NITROPRUSIATO DE SODIO		Latidos fetales durante la infusión	Latidos maternos (promedio)	Efectos colaterales	RECIEN NACIDO	
	Al inicio	Promedio	Dosis/minuto (mg/min.)	Tiempo de uso previo al parto				Apgar 1° 5'	Peso
1. Z.D.L. 106626	190/120	150/100	0.06	128 hs. Cesárea	124 — 132 x'	100 x'	—	2 4	1500 Falleció a las 48 horas
2. M.O.B. 51220	215/135	160/110	0.06	144 hs. Se pasó a hipotensores orales. Al 6° día, muerte fetal intrauterina ocurre al 19° día.	140 x'	88 x'	Taquicardia materna	—	1260 Natiemuerto
3. F.R.A. 140987	190/150	150-160 120	0.06	16 hs.	140 x'	120 x'	vómitos	8 10	2550 Normal
4. N.Z.N. 149437	230/170	130-150 105-110	0.1	14 hs. Inducción de parto	116 — 120 x'	96 x'	Bradicardia fetal	1 4	2200 Prematuro con hipoxia severa falleció al 22° día
5. E.O.V. 109056	190/130	160-150 100-105	0.1	10 hs. Inducción de parto	140 x'	92 x'	—	5 8	2400 Prematuro
6. H.G.V. 146490	210/145	150/100 100-110	0.2	18 hs. Inducción de parto	140 x'	120 x'	Taquicardia materna	3 7	2400 Prematuro
7. L.Z.K. 152686	240/150	140-160 100-110	0.1	52 hs. Inducción de parto	136 x'	96 x'	—	1 3	1600 Prematuro
	265/165	160-140 90-105	0.1	24 hs. Cesárea iterativa	—	100 x'	—	—	— Natiemuerto

RESULTADOS

Como se señala en las Tablas 1 y 2, se estudió 6 pacientes con Eclampsia y 2 con Toxemia Severa.

La presión arterial promedio previa al uso de Nitroprusiato de Sodio fue

$$PA = \frac{216.2}{145.8} \text{ siendo el rango}$$

$$\frac{190 - 265}{120 - 170} \text{ con una presión controlada bajo los efectos del hipotensor en}$$

$$PA = \frac{150}{105} \text{ con un rango de}$$

$$\frac{130 - 160}{90 - 120}$$

El efecto hipotensor apareció dentro de los primeros minutos y al cabo de 10' se tenía el goteo promedio que cada paciente necesitaba para mantener la presión arterial en valores aceptables.

Las cifras de presión arterial de esta serie, son mayores que el promedio de las otras Eclámpicas vistas en nuestro Hospital y señala que el Nitroprusiato de Sodio, se utilizó en pacientes más graves y, por ende, el resultado no es comparable con el grupo de Eclampsia que no recibieron Nitroprusiato de Sodio.

La dosis por minuto de Nitroprusiato de Sodio, varió entre 0.06-0.2 mgr y el tiempo fue variable, siendo lo más largo

de 144 horas y el más corto de 10 horas, necesitando la primera paciente medicación oral, con lo que se controló la presión arterial en forma moderada.

En dos oportunidades, la Furosemida EV disminuyó los requerimientos del Nitroprusiato.

Los efectos colaterales en la madre que se observaron fueron: vómitos una paciente (Nº 3) y taquicardia (Nº 2 y 5), no detectándose ninguno de los otros efectos colaterales, señalados en la literatura (8,9).

En los Análisis de Laboratorio, previos al tratamiento se detectó:

- Albuminuria en todas las pacientes, siendo masiva en 6.
- Aumento importante de ácido úrico en todas las pacientes.
- Aumento importante de creatinina sérica en 4 pacientes.
- Anemia con Hb \pm 8.0 gr %, en 4 pacientes.
- Infección urinaria en 2 pacientes.

La actitud de inducir el parto con ocitócicos, fue la rutina. En 4 pacientes, se efectuó parto instrumentado con Forceps bajo o con vacum extractor y en 2 pacientes se practicó cesárea segmentaria; en una de ellas (Caso Nº 1) se practicó luego de esperar que madurara el feto al cumplir las 34 semanas. Por el sufrimiento fetal crónico esta situación no se produjo y se tuvo que practicar la cesárea. En la otra paciente (Caso Nº 7), con

toxemia severa y muerte fetal intraútero, fue practicada por ser cesareada anterior.

En una paciente (Caso N° 2), gestante de 27 semanas y Eclampsia, fue tratada durante seis días con Nitroprusiato de Sodio y luego descontinuada para usar hipotensores orales, reposo y otras medidas. En el día 19° de hospitalización, presentó muerte fetal intraútero y en el 20° día, parto prematuro espontáneo.

Durante la utilización, de Nitroprusiato de Sodio, no se observó retardo o parali-

zación en la labor de parto como ha sido señalado en el uso de Dióxido (3), puesto que la mayoría de partos fueron inducidos o fueron partos abdominales. En el único caso (Caso N° 3) en que el parto fue espontáneo con recién nacido vivo, el tiempo de labor de parto fue normal (12).

Sólo en un caso fue detectada bradicardia fetal (Caso N° 4: de 144x' bajó a 116 - 120x') y puede ser debido a efectos de droga o por el sufrimiento fetal "per se".

Los productos de las gestaciones fueron:

— Natimueertos	: 2
— Prematuros e Hipoxia severa con muerte neonatal.	2 (-Falleció a las 48 horas por enfermedad de membranas hialinas)
— Fallecidos en el período Perinatal	(Falleció el 22° día: Sepsis).
— Prematuro e hipoxia severa	: 1 Alta al 50° día.
— Prematuro	: 2 Alta al 5° día.
— Normal	: 1 Alta al 4° día.

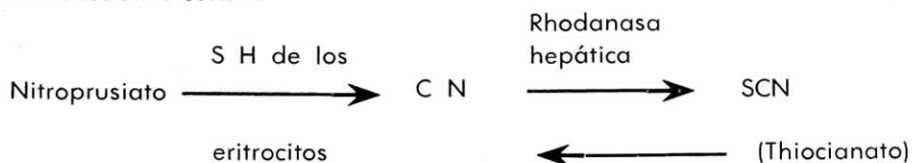
DISCUSION

El Nitroprusiato de Sodio, es considerado como el más potente hipotensor, cuya acción es un efecto directo de vasodilatación periférica. Schalemt ha demostrado que en humanos, se produce disminución de la resistencia periférica total, por acción primaria sobre la muscular periférica, produciendo relajación vascular (4,5,6).

La acción farmacológica es debida a la producción de Tiocianato o Sulfocianuro, por acción de los componentes sulfidrilos de los eritrocitos sobre el Nitroprusiato de Sodio, que inicialmente producen cianuro y luego es metabolizado por la Rhodanasa hepática a Sulfocianuro o Tiocianato. Una pequeña fracción pasa por una reacción reversible, convirtiéndolo nuevamente en Cianuro, siendo éste el responsable de los efectos co-

laterales (5,6,8). Como éste no se puede correlacionar bien con los efectos colaterales, se hace dosaje de tiocianato que

Las reacciones serían:



Sin embargo, las reacciones son lentas pero el descenso de la presión arterial es inmediata (inicio de acción: 0.17 minutos) y sólo persiste mientras dure la administración de la droga (13). Esta acción tan rápida, probablemente sea debida a su molécula total; la mayoría

de los autores sugieren que el ION NITROPRUSIATO, es el responsable de la hipotensión inmediata.

La efectividad hipotensora del Nitroprusiato de Sodio ha sido señalada en la literatura, en:

Emergencia hipertensiva
(7, 14, 15)

- Encefalopatía hipertensiva
- Feocromocitomas
- Hemorragia en el SNC
- Quemaduras graves

Hipotensión controlada para anestesia y angiografía renal (16)
 Infarto del miocardio (17)
 Insuficiencia cardiaca crónica (18)

Gifford, no ha visto Emergencia Hipertensiva resistente a Nitroprusiato de Sodio (14). No hemos encontrado descripción del uso de Nitroprusiato de Sodio en Eclampsia y Pre - Eclampsia grave.

La presente serie, compuesta de ocho casos, representa la primera serie reporta-

da, de uso de Nitroprusiato de Sodio en Pre - Eclampsia y Eclampsia. La morbi - mortalidad materno - fetal no se puede comparar con las otras pacientes Eclámpicas y Pre - Eclámpicas del Hospital, pues sólo las formas más graves fueron tratadas con Nitroprusiato de Sodio.

La respuesta hipotensora fue adecuada en todos los casos y se controló en 5', manteniéndose luego el goteo de la infusión para mantener la presión arterial, en valores aceptables.

Hubieron sólo dos efectos de toxicidad: 1. vómitos y 2. taquicardia discreta en las gestantes. A nivel fetal, fue detectado bradicardia moderada en un caso, cuya causa pudiera ser efecto indeseable de droga, aunque nos inclinamos a considerarlo como una agudización del estado de sufrimiento fetal crónico.

Se tuvo especialmente interés en detectar los efectos colaterales descritos (8,9): debilidad, estupor, fatiga, calambres, vómitos, taquicardia, taquipnea, excitación, anorexia, natriuresis, diaforesis, náuseas, tinnitus, hipotiroidismo y psicosis.

De los productos de las gestaciones: dos fueron natimueertos. Cinco recién nacidos prematuros, de 28 - 37 semanas con pesos de, aproximadamente, 2000 grs. hipoxia severa con sufrimiento fetal; uno, falleció con insuficiencia respiratoria por enfermedad de membranas hialinas.

Uno falleció a los 22 días por Sepsis y uno salió de alta a los 50 días, en buenas condiciones. Dos prematuros nacieron sin hipoxia ni sufrimiento fetal y salieron de alta en buenas condiciones al 5º día, al igual que el recién nacido normal.

En el Laboratorio no hubo cambios significativos con respecto a valores basales.

En resumen, se presenta por primera vez, la utilización del Nitroprusiato de Sodio como agente hipotensor en el manejo de la Eclampsia y Pre - Eclampsia grave, con excelente efecto hipotensor y sin efectos indeseables importantes.

Se propone, como alternativa, de tratamiento en Eclampsia y Pre - Eclampsia grave. La efectividad definitiva será establecida sólo en estudios comparativos con otros hipotensores.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a los Drs. Carlos Monge C. y César Torres Z. por la revisión del presente manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GRAY M. J.: "Hypertensive diseases in Pregnancy" del Libro "Hypertension: mechanism and management" XXVI Hahnemann Symposium, Edit. Onesti, Kim and Moyer Grune and Stratton Company. Nueva York 1973. pp. 741-51.
- 2) FINNERTY F. A. Jr.: "Management of hypertension in Toxemia of Pregnancy" del libro "Hypertension: mechanism and management" XXVI Hahnemann Symposium, Edit. Onesti, Kim and Moyer. Grune and Stratton Company. Nueva York 1973. pp. 753-758.
- 3) FINNERTY F. A. Jr., KAKAVIATOS N., TUCKMAN J. and MAGILL J.: "Clinical evaluation of diazoxide; a new treatment for acute hypertension". Circulation 28: 203, 1963.
- 4) MAHER F. T., BOLLMAN J. L.: "Hypotensive effects of sodium nitroprusside and sodium azide in dogs". Fed. Proc. 14: 412, 1955.
- 5) MONGE C. C.: "Acción hipotensora del Nitroprusiato, Aplicaciones terapéuticas". Anales de la Facultad de Medicina, Lima, Perú. XXXIX (4): 1330-2, 1956.
- 6) PAPE H. I., CORCORAN A. C., DUSTAN H. P. and KOPPANY, T.: "Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients". Circulation 11: 188-98, 1955.
- 7) GIFFORD R. W. Jr.: "The treatment of hypertensive emergencies". Amer. J. Cardiology IX: 880-7, 1962.

- 8) AHEORN D. J., GRIM C. E.: "Treatment of malignant Hypertension with sodium Nitroprusside". *Arch. Int. Med.* 133: 187, 1974.
- 9) DOMZALSKI C. A., KOLB L. C., HINER E. A.: "Delirious reactions secondary to thiocyanate therapy for hipertensión" *Mayo, Clin. Proc.* 28: 272-80, 1953.
- 10) TUZEL I. H.: "Sodium Nitroprusside: A review of its clinical effectiveness as a Hypotensive agent". *J. Clin. Pharmac.* 494-503, 1974.
- 11) PASCUAL A. V.: "How to manage hypertension emergencies and urgencies". *Geriatrics* 123-30, Jun. 1976.
- 12) HURTADO K. H.: "Curva de trabajo de parto y sus anormalidades". Tesis Doctoral U. P.C.H. Lima - Perú. 1972.
- 13) WAGNER J. and UTEDWALL P. R.: "Pharmacokinetics and pharmacological actions of vasodilatadores". *Recent Advances in Hypertension*. Edited by P. Milliez, M. Safar. 1975. pp. 331.
- 14) GIFFORD R. W., Jr.: "Hypertensive emergencies and their treatment". *Med. Clin. North Amer.* 45: 441, 1961.
- 15) GIFFORD R. W., Jr.: "Treatment of hypertensive emergencies" del Libro "Hypertension: mechanism and management. XXVI Hahnemann Symposium. Edited by Onesti, Kim and Moyer. Grune and Stratton Co., Nueva York 1973. pp. 809-817.
- 16) TAYLOR T. H., STYLES M. and LAMMING A. J.: "Sodium Nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia". *Brit. J. Anaesth.* 42: 859, 1970.
- 17) FRANCIOSA J. A., GUIHA N. H., LIMAS C. J., RODRIGUEZ E. and COHN J. N.: "Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction" *Lancet* 1: 650, 1972.
- 18) GUIHA N. H., LIMAS C. J., FRANCIOSA J.A. and COHN J. N.: "Treatment of refractory heart failure with sodium nitroprusside". *Circulation* 46 (Supp II): II-105, 1972.