Clonidina en Toxemia.

Gómez T. Gustavo *
De Zulúaga Alba L. **

La Toxemia gravídica es definida como una enfermedad hipertensiva del embarazo què se presenta después de la semana 24 de gestación y se acompaña de proteinuria y/o edema. En nuestro medio es la principal causa obstétrica de mortalidad materna y una de las principales causas de morbilidad fetal. En Norte América se presenta en cerca del 7% de las embarazadas primigestantes y en algunas áreas llega al 30% (1). Las principales complicaciones de la enfermedad, que incrementan la morbimortalidad materna son en orden de frecuencia: la insuficiencia renal aguda, el accidente cerebrovascular hemorrágico y la ruptura espontánea del hígado. Hasta el momento se desconoce la etiología de la enfermedad y solo se puede aspirar a prevenir las complicaciones materno fetales.

La utilización de drogas anti-hipertensivas se ha establecido para casos que presenten cifras tensionales diastólicas mayores de 110 mm de Hg. Estas drogas anti-hipertensivas se han reducido casi exclusivamente, al uso de la hidralazina, droga de acción directamente sobre las fibras musculares lisas de las arterias periféricas (10). Otras drogas antihipertensivas como Reserpina, Nitroprusiato de Sodio y Diazóxido están contraindicadas por acción hipertensiva inicial, efecto tóxico de los productos de degradación para el feto y caída brusca de la presión arterial, respectivamente. Se utiliza en este trabajo un medicamento antihipertensivo, la clonidina, para estudiar su efecto anti-hipertensivo en la madre toxémica, su acción sobre el bienestar fetal y su posible utilización como droga anti-hipertensiva alterna en las circunstancias que el caso la requiera.

8 Auxiliar de Cátedra

** Residente de 3er. año
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
División de Salud
Universidad del Valle

Trabajo presentado al XIII Congreso de Obstetricia y Ginecología - Bogotá 1979

MATERIALES, METODOS Y PACIENTES

Se incluyeron en el estudio 18 pacientes embarazadas, que consultaron al servicio de Admisión del HUV, de Cali y a las cuales se les había hecho el diagnóstico de Pre-Eclampsia Severa. Estos se consideraron los casos de estudio. Se escogió otro grupo, de igual número de pacientes, con el mismo diagnóstico y se apareó en edad, pariedad y edad gestacional, constituyendo éste el grupo control. En ambos grupos se utilizaron los mismos parámetros para el diagnóstico, se les practicaron los mismos exámenes de laboratorio y se les instauró el tratamiento habitual en el servicio, el cual se detalla posteriormente. Al grupo estudio se le aplicó Clonidina 150 mcg. IM ó 300 mcg. IM si la tensión arterial diastólica era de 110 ó 130 mm Hg ó más respectivamente. La terminación del embarazo se realizó de acuerdo a normas establecidas, que posteriormente se describen.

Los parámetros para el diagnóstico e inclusión de las pacientes en el estudio fueron:

a) Hipertensión arterial diastólica igual o mayor de 110 mm de Hg registrada en el embarazo actual, o una elevación de 15 mm de Hg. ó más sobre una presión diastólica conocida durante o antes del embarazo actual, después de las 24 semanas de gestación.

b) Cualquier grado de proteinuria.

c) Edema, que puede ser edema de MsIs hasta anasarca y que no necesariamente debe estar presente para el diagnóstico.

d) Exámenes de laboratorio complemen-

CUADRO No. 1

CLONIDINA EN TOXEMIA

SIGNO O SINTOMA	CASOS No.	CASOS %	CONTROLES No.	CONTROLES %
Cefalea	8	44.4	9	50.0
Alteraciones de la visión	4	22.2	2	11.1
Epigastralgia	2	11.1	4	22.2
Edema	17	94.4	18	100.0
Contracciones uterinas	9	50.0	8	44.4
Salida de líquido	4	22.0	3	16.6
Convulsiones	1	5.5	0	0.0
Hipertensión arterial	18	100	18	100

tarios para reforzar el diagnóstico y descartar otro tipo de patología concomitante: Nitrógeno Ureico, Creatinina, Acido úrico, Electrolitos y Glicemia en ayunas.

e) Fondo de Ojo rutinario en todas las pacientes. Inmediatamente ingresó la paciente, se le instauró el tratamiento convencional para toxemia, existente en el servicio:

1) Líquidos de mantenimiento para 24 horas: 1.500 cc de dextrosa al 5% en agua destilada y 1.000 c.c de dextrosa en solución salina.

2) Sulfato de Magnesio: 1 gr/hora en infusión continua.

3) Fenobarbital: 200 mgs. IM de ingreso y luego 100 mgs cada ocho horas, previa valoración del estado de sedacion de la paciente.

4) Control de líquidos ingeridos y eliminados.

5) Control de signos vitales (Respiración, Pulso, Temperatura).

6) Si la paciente estaba con actividad contráctil, presentaba dilatación mayor de 2 cms y se había evaluado que no existía contraindicación para el parto, se hizo amniotomía y se le colocó un electrodo para registro de frecuencia cardíaca fetal y un cateter para presión intrauterina y monitoría continua de contracciones uterinas.

7) Previo registro de presión arterial y monitoria electrocardiográfica fetal continua durante diez minutos, se aplicó clonidina 150 ó 300 mgs. IM.

8) Durante la siguiente hora la tensión arterial se valoró cada diez minutos. En la siguiente hora cada 15 minutos.

9) Si la paciente no estaba con actividad contráctil uterina se indujo el trabajo de parto con 4 mU de oxitocina en goteo continuo.

No está por demás agregar que la conducta de terminar de una manera inmediata el embarazo sigue regida por los parámetros que tiene el Servicio de Obstetricia, para hacerlo según indicación materna o fetal.

RESULTADOS

Los grupos fueron constituídos apareándose edad, paridad y edad gestacional y en lo posible cifras tensionales diastólicas de ingreso iguales. La mayoría de las pacientes pertenecían a la raza mestiza y el 83.3% estaban entre 16 y 29 años con el 66.6% entre 16 y 25 años. Se encontró, como era lo esperado que la mayoría de las pacientes (72.2%) eran primegestantes y nulíparas.

Los signos y síntomas más frecuentemente encontrados fueron: Edema en 97.7 %; Contracciones uterinas en 47%; Cefalea en 47% y en porcentajes menores: alteraciones de la visión, epigastralgia y convul-

CUADRO NO. 2

CLONIDINA EN TOXEMIA - TENSIONES ARTERIALES AL INGRESO

TA	CASOS No.	CASOS %	CONTROLES No.	CONTROLES %
100	3	16.6	9	50.0
110	6	33.3	3	16.6
120	2	11.1	4	22.3
130	3	16.6	2	11.1
140	2	11.1	—	—
150 0 +	2	11.1	—	—
TOTAL	18	100	18	100

siones. No encontramos antecedentes específicos importantes en ninguno de los grupos y solamente tres pacientes en ambos grupos mostraron toxemía en embarazo anteriores (Cuadro No. 1).

Al examen físico el 86.11% de las pacientes muestra edema Grado II ó más. El fondo de ojo es normal en el 64.7% de las pacientes, Grado I en el 32.35% y grado II en el 2.77%. El 41.6% de las pacientes tenían proteinuria de+++ o más; 55.55% dos cruces de proteinuria y un 2.77% no mostró proteinuria. (Figura No. 1).

El 83.3% del grupo estudio tenía cifras tensionales diastólicas de 110 o más mm de Hg, mientras que el 50% de los casos controles mostraba Tensión arterial de 100 mm de Hg, al ingreso. (Cuadro No. 2).

El 75% de las pacientes de ambos grupos cursaban con embarazo de 37-40 semanas.

No se encontró patología asociada en grado importante y únicamente seis pacientes, entre casos y controles, tuvieron ruptura prematura de membranas.

Un hallazgo importante fueron los valores de ácido úrico que se encontraron en valores de 6.1 mgs y más en el 72.2% de los casos, cifra que se eleva al 91.6 al sumarle los valores por encima de 4.5 mg %, que es el valor normal alto en las pacientes embarazadas normales. Los valores de Sodio periférico fueron de 132 meq/L o menos en 76.19% de los casos, donde se determinó. En el Parcial de orina se encontró albúmina superior a 150 mgs% en el 41.66 % y entre 30-150 mgs% en el 58.33% de los casos (Figura No. 2).

El 44.4% de las pacientes terminaron su embarazo por vía abdominal.

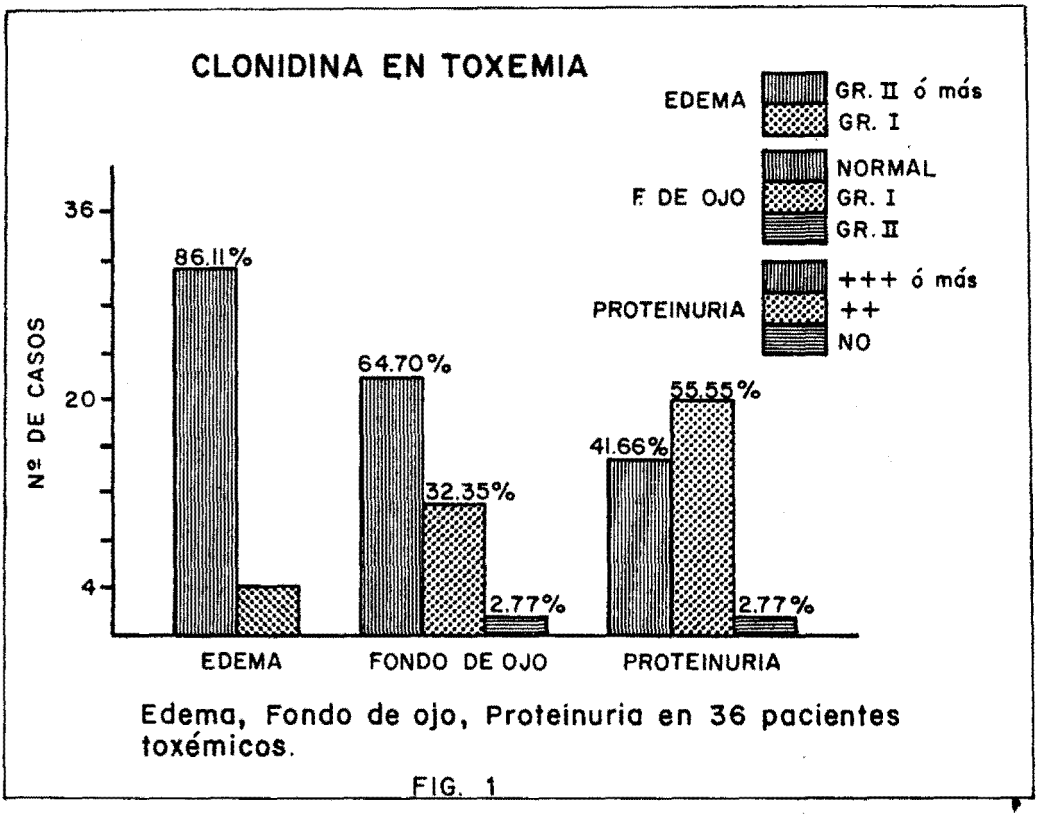
La mayoria de los niños (69.4%) pesaron al nacer menos de 3000 grs y un poco

CUADRO No. 3

CLONIDINA EN TOXEMIA

RELACION APGAR 10 GASES ARTERIALES

		TOTAL	AC. MET.	AC. RESP.	MIXTO
	%	100.00	38.88	5.55	16.68
	No.	18.00	7.00	1.00	3.00
0	%	5.55	—	—	—
	No.	1.00	—	—	—
< 3	%	5.55	—	—	—
	No.	1.00	—	—	—
6- 7	%	5.55	14.28	—	—
	No.	1.00	1.00	—	—
8 - 9	%	16.66	28.57	—	—
	No.	3.00	2.00	—	—
10	%	66.66	57.14	100.00	100.00
	No.	12.00	4.00	1.00	3.00

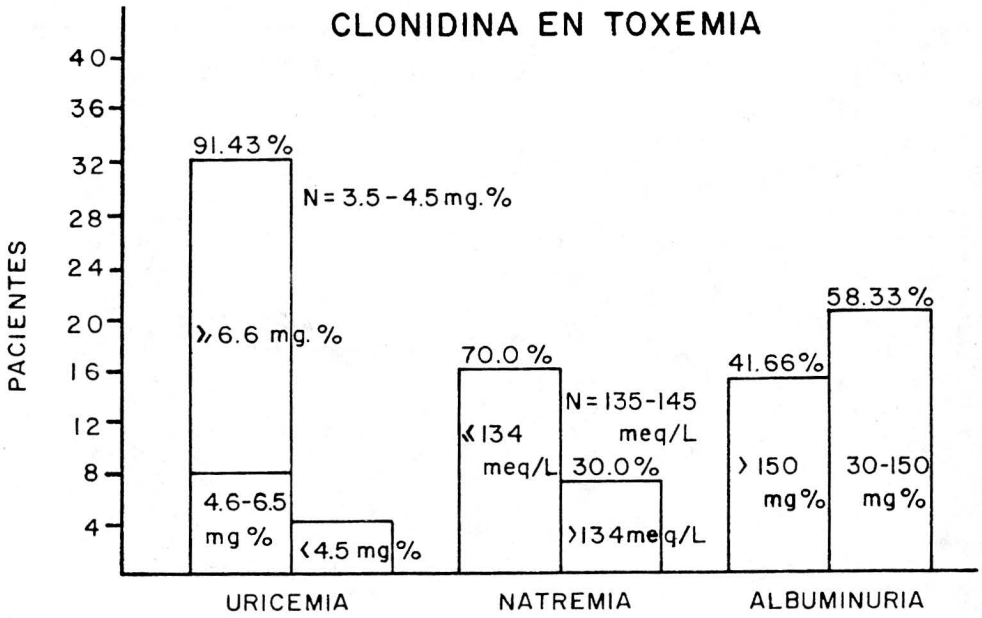


Edema, Fondo de ojo, Proteinuria en 36 pacientes toxémicos.

FIG. 1

más de la mitad de estos pesaron 2.500 grs o menos. Los casos controles mostraron una incidencia ligeramente mayor de niños de más peso que los casos de estudio. Catorce de los niños en los casos estudiados (77.7%) tuvieron determinaciones de apagar mayores de ocho al minuto. Ocho de los controles presentaron la misma determinación de apagar al minuto. A los 10 minutos la cifra de Apgar había aumentado a 15 en los casos estudio y 16 en los casos controles, con valores superiores a ocho. (Dos de los productos en los casos estudio pesaron menos de 1.000 gramos y un feto llegó muerto in útero. Once de los fetos en los casos estudiados tuvieron determinaciones de gases arteriales al nacer. Se correlacionaron los gases al nacer con el Apgar a los 10 minutos. (Cuadro No. 3) y aunque en todos los casos la interpretación mostró algún trastorno al nacer, especialmente acidosis metabólica, no correlacionó con el Apgar y todos menos uno tuvieron un Apgar de 10 a los 10 minutos.

La acción de la droga, independiente de si se usó 150 o 300 mcgs. IM, se observó que se inicia entre 20 a 30 minutos, con una máxima acción a los 50 minutos y estabilización de la acción hasta por cinco horas, en promedio, en los casos en los cuales se pudo registrar tanto tiempo, pues la mayoría de las pacientes iban al parto antes de que la acción hipotensora desapareciera (Fig. No. 3). La acción sobre la tensión arterial distólica fué en promedio 20 mm de Hg y nunca fue mayor de 25 mm de Hg. La tensión arterial sistólica tuvo un promedio de caída de 30 mm de Hg y en un caso bajó 50 mm de Hg. Por error, a una paciente le fué administrada la droga por vía EV y las cifras tensionales sistólica y diastólica tuvieron una caída abrupta de 50 a 35 mm de Hg, respectivamente; mostrando signos de sufrimiento fetal agudo a la monitoría. Esta paciente fue llevada a cesárea y el ni-



Determinación de Ac. Urico, sodio, plasmáticos y albúmina en orina en 36 pacientes toxémicos

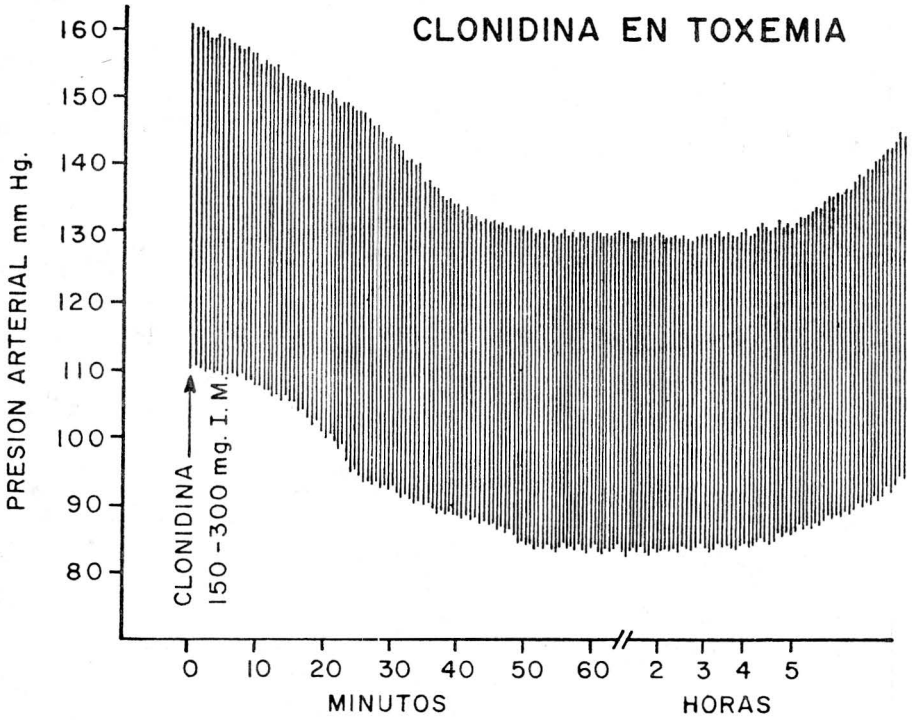
FIG. 2

CUADRO No. 4

MONITORIA FETAL

CASOS

Frecuencia: Frecuencia:	Antes de la droga	Después de la droga	Controles
- 120	—	—	11.1
121 - 130	21.42	35.71	16.6
131 - 140	14.28	7.14	66.6
141 - 150	50.00	42.85	5.5
151 - 160	14.28	14.28	
161 - 170	—		
171 - 180	—		
181 - 190	—		
Variabilidad			
Conservada	64.28	50.00	66.6
Perdida	—	21.00	
Disminuida	35.71	28.00	33.3



Acción de la Clonidina sobre la TA sistólica y diastólica en pacientes toxémicos. Relación entre baja tensional, tiempo máximo de acción y duración de acción.

FIG. 3

CUADRO No. 5

DESACELERACIONES			
- Tempranas	7.14	7.14	16.6
- Variables	7.14	28.57	27.7
- Tardias	14.28	7.14	22.2
- Ausentes	71.44	50.00	
ACELERACIONES			
- Presentes	42.85	57.15	50.0
- Ausentes	57.15	42.85	50.0

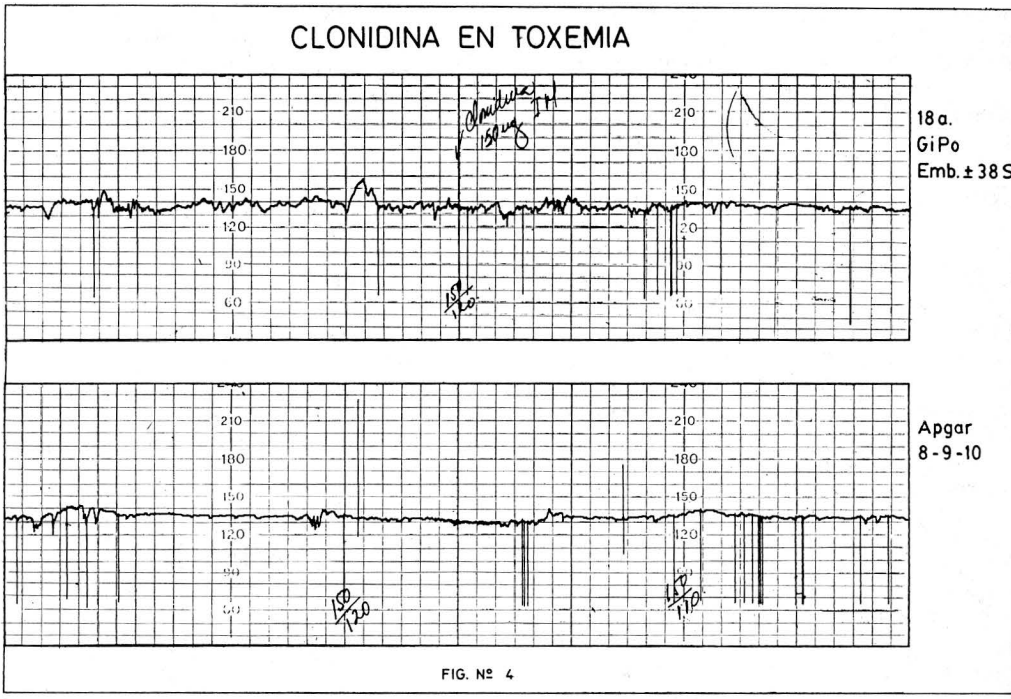


FIG. Nº 4

ño se recuperó completamente en las primeras 24 horas.

Los cambios vistos a la monitoría fueron disminución transitoria de la variabilidad y disminución de la frecuencia cardíaca fetal después de la aplicación de la droga, sin efectos sobre el producto final (Figs. 4 y 5). No hubo aumento de incidencia de sufrimiento fetal cunado se compararon con los registros de los casos controles y la aparición de desaceleraciones variables fue menor que en los casos que no recibieron medicación anti-hipertensiva. (Cuadro No. 4 y 5).

COMENTARIOS

A pesar de la febril investigación para determinar la etiología de la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, hasta la fecha no hay una respuesta sostenible y el escudo colocado en el Hospital Chicago Lyin- In permanece vacío esperando ser llenado con el nombre de la(s) persona(s) que lo haga(n).

Las consideraciones y teorías etiológicas se inician en 1914 cuando se habla de isquemis útero-placentaria que induce a hipertensión (2-3). Posteriormente en 1948 Beker postula que la hipertensión en la toxemia es un mecanismo de defensa desarrollado para vencer la resistencia aumentada en el flujo útero - placentario (4). Page resume todos sus estudios y observaciones en la teoría de que debido a la vasoconstricción útero-placentaria hay liberación de sustancias tromboplásticas por la placenta, que siendo posteriormente destruídas en el pulmón inician un proceso de coagulación intravascular diseminada, que si es lenta lleva a la paciente a desarrollar una pre-eclam-

psia severa y si es rápida lleva a una eclamsia (5,6). Speroff (1) postula que existe un trastorno de la relación angiotensina-prostraglandina A, puesto que esta última tiene una acción vasodilatadora periférica, se produce en respuesta a la secreción de angiotensina, la cual por un mecanismo desconocido, se encuentra en concentraciones séricas inferiores en las pacientes toxémicas con relación a las mujeres no embarazadas y aún más si se compara con las embarazadas normales. Gabor y colaboradores (7) encontraron en un estudio reciente que la placenta de toxémicas tenía mucho menos contenido de prostraglandina A, que las placentas normales. Lo resumido anteriormente, explica por qué en la actualidad, mientras es evacuado el útero de la paciente afectada, el tratamiento y manejo de la enfermedad es únicamente sintomático y dirigido a evitar las complicaciones como convulsiones, insuficiencia renal aguda, accidente cerobrovascular y lógicamente muerte de la madre y el feto. El accidente cerebrovascular es la complicación más frecuente de la enfermedad hipertensiva del embarazo, y se asocia frecuentemente a abruptio placenta y muerte fetal (1). Por lo tanto debe haber pautas claras para el manejo de la hipertensión severa, con medicamentos que bajen seguramente la tensión arterial, no afecten al feto y tengan mínimos efectos secundarios para la madre. En nuestro servicio la pauta de uso de antihipertensivo es la presencia de tensión arterial diastólica de 110 mm de Hg o más. Zuspan en sus magnificas revisiones acerca del tratamiento de la toxemia (8,9) aconseja tratar las pacientes toxémicas con cifras tensionales de 110 mm de Hg o mayor con "el anti-hipertensivo que mejor se conozca y maneje", sin embargo él usa exclusivamente hidralazina. En nuestro medio y de una forma periódica e intermitente, debido a su disponibilidad, hemos considerado la hidralazina un medicamento adecuado y seguro para el manejo de la hipertensión en la toxemia y debido a su mecanismo de acción sobre la fibra muscular lisa de la túnica vascular, produce vasodilatación controlada con aumento muy moderado del gasto cardiaco (10). La reserpina que actúa a nivel del sistema nervioso central vaciando el "pool" de catecolaminas tiene acción hipertensiva inicial que es muy peligrosa por la posibilidad de inducir a un accidente cerebrovascular hemorrágico, complicación que hemos visto cuando esta droga se usaba en este tipo de pacientes. El Diazóxido, actualmente disponible en el mercado tiene el inconveniente de que se debe usar de una forma rápida, y produce caídas muy rápidas y bruscas de la tensión arterial, llevando a una insuficiencia útero-placentaria relativa que afecta adversamente al feto. Finnerty (11) trató 61 pacientes toxémicas severas y dos eclampticas con diazóxido más furosemida y las cifras caían de 141 mm de Hg a 92 mm de HG, sin muertes maternas pero con cuatro muertes fetales, "con una mortalidad igual a la que se encontró en pacientes no tratadas".

El nitroprusiato sódico, se degrada en derivados que atraviesan la barrera placentaria y son tóxicos para el feto. La alfa metil dopa es un medicamento anti-hipertensivo de amplio uso en pacientes embarazadas, hipértensas crónicas, pero que no tiene aplicación para el manejo agudo de la hipertensión en la pre-eclampsia severa o en la eclampsia, puesto que su máximo efecto se alcanza a las 6-8 horas después de la inyección intramuscular (12, 13).

La clonidina es un derivado imidazolínico, potente anti-hipertensor que actúa mediante estimulación de la actividad alfa adrenérgica del sistema nervioso central, la cual posee efectos inhibitorios sobre los centros bulbares simpáticos cardiovascular y vasoconstrictor (14), disminuyendo por lo tanto el tono simpático. Además reduce la actividad de renina plasmática en pacientes hipertensas con alta actividad de renina (15). Tratamiento a largo plazo con dosis bajas de clonidina produce una alteración en la respuesta de las arteriolas periféricas o sustancias vasodilatadoras y vasconstrictoras lo cual ha dado lugar a bases farmacológicas para utilizarla en los "fogajes de la edad menopáusica" de la mujer (16). Su acción después de la aplicación vía intramuscular se inicia a los 5 minutos alcanzado su máxima intensidad a los 75 minutos y persiste durante cinco horas con acción dosis-

dependiente, según un trabajo hecho por Graham y col. en 16 pacientes hipertensas. La acción hipotensora, utilizada por vía endovenosa, es mucho más marcada y se obtienen caída de cifras tensionales de 100 y 60 mm de Hg sistólica y diastólica respectivamente (17). Su utilización durante el embarazo ha sido reportada por Johnston (18) con buen resultado. Leighton (19) la utilizó por vía endovenosa en mujeres embarazadas a dosis de 150 a y 300 mcgs. logrando bajas de TA diastólica a 95 mm de Hg y nacimiento de fetos con apagar de 9 o más al minuto. En el estudio de que es objeto este trabajo encontramos que la clonidina en los casos de toxemia severa con cifras diastólicas de 110 mm de Hg ó más, actuaba bajando las cifras tensionales sistólicas 30 mm de Hg en promedio y 25 mm de Hg las cifras diastólicas, el tiempo de máxima acción fue cincuenta minutos y después de aplicada la droga vía intramuscular su acción en promedio fue de más o menos 5 horas y en la mayoría de los casos no fue necesaria una segunda dosis puesto que la paciente iba al parto antes de las cinco horas. No hubo acciones deletéreas sobre el feto en que pudiera ser responsable la droga usada. Aunque la interpretación de los gases mostraba un trastorno metabólico inicial, el Apgar a los 10 minutos de todos los fetos fue de 9 a 10 y niños evolucionaron bien.

No debe usarse vía endovenosa porque baja la tensión demasiado rápido y a niveles muy bajos que implican una deficiencia de perfusión útero-placentaria y los consiguientes efectos nocivos para el feto.

RESUMEN

Se lleva a cabo un estudio terapéutico con dieciocho pacientes embarazadas del Hospital Universitario de Cali, a quienes se les había hecho el diagnóstico de Preeclampsia Severa, estos casos se consideraron de estudio. Se escogió otro grupo, de igual número de pacientes, con el mismo diagnóstico y se apareó en edad, paridad y edad gestacional constituyendo éste el grupo control. Al grupo en estudio se aplicó Clonidina 150 mcg IM o 300 mcgs IM si la tensión arterial diastólica era de 110 a 130 mm Hg ó más. La terminación del embarazo se realizó de acuerdo con normas de conducta obstétrica. Así el 44.4% terminaron su embarazo por vía abdominal. La mayoría de los niños hijos de las pacientes estudiadas (69.4%) pesaron al nacer menos de 3000 grs y un poco más de la mitad 2.500 grs o menos. La acción de la droga independiente de su dosis inició su acción sobre la hipertensión a los 20 a 30 minutos de aplicada con una máxima acción a los 50' y estabilización a las cinco horas. El uso de la droga por vía endovenosa en uno de los casos significó una caída de 50 mm en la sistólica y 35 en la diastólica motivo por el cual se observaron signos de sufrimiento fetal agudo en la monitoria, que indicaron una Cesárea y que más tarde se logró la recuperación fetal en las 24 horas siguientes. Por lo anterior no se aconseja la vía endovenosa, porque al bajar demasiado rápido la tensión arterial, produce una deficiencia de perfusión útero-placentaria y como consecuencia los consiguientes efectos nocivos para el feto.

SUMMARY

A therapeutic study is made with 18 pregnant patients of Cali's Hospital Universitario, whose diagnosis was Severe Pre Eclampsia. Such cases are considered to be in study. Another group was chosen with equal number of patients, with the same diagnosis and was paired in age, parity and gestational age, thus representing a control group. The group in study was given 150 mcg IM of Clonidine or 300 mcgs IM if the diatolic arterial tension was of 110 to 130 mm Hg or more. The complerion of termination pregnancy was carried out according to Obstetrics behavior patterns. Therefore, 44.4o/o ended pregnancy through the abdomen. When born, most of the babies of the analized patients (69.4o/o) weighted 3000 gms and more than half of them 2500 gms or less. The drug, independant from its dosage, started to act over hypertensión 20 or 30 minutes after being applied, with a maximum action after 50'

and stabilization 5 hours after being applied. The use of the drug by endovenous way meant in one of the cases a decrease of 50 mm in systolic and of 53 mm. in dyastolic; for this reason, some signs of fetal suffering were noted in the monitory, which indicated a caesarea and within the next 24 hours, the fetal recovery was produced. Hence, endovenous way is not adviceable because when arterial tension decreases very rapidly, produces a uteroplacental perfusion deficiency resulting in harmfull effects for the fetus.

BIBLIOGRAFIA

1. Speroff L. Toxemia of Pregnancy Am J. Cardiology 32.582, P. 73.
2. Young. J. Para Roy Soc. Med. 7:307, 1914.
3. Young J. Torres Edingburgh Obstet. Soc. 47: 61, 1927.
4. Beker J.C. Aetiology of Eclampsia: J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm. 55:756, 1948.
5. Poge E.W., Ogde E. The physiology of hipertensión in eclampsia Am. J. Obstet. Gynecol. 38:230, 1939.
6. Page E. U. British J. Obst. Gynecol. Octubre 1972.
7. Gabor et al Am. J. Obstet. Gynecol. 137, 1976.
8. Zuspan F.P. Treatment of severa pre-eclampsia and eclampsia Clin. Obstet. Gynecol. 9:954, 1966.
9. Zusan F.P. Problem encountered in the treatment of pregnancy induced Hypertension Am J. Obstet. Gynecol. 131:591, 1978.
10. Hidralazina Medical therapy N.E.J.M. - Agosto 26, 1976.
11. Finnery y F.A. Jr. Hypertensives Emergencies in daragh J.N. (ed) Hypertension Manual. New York. Yorke Medical B 1974.
12. Kincard-Smith P., Bullen M and Hills J: Prolonged use of methil dopa in severa hypertension in pregnancy Br. Med. 1:274, 1966.
13. Burrow G. Ferris T. Medical Complications during pregnancy (Ed) S.W.B. Co. 1975.
14. Reis J.L. Wing L.M.H. Mathis C.J. et al: The central hypotensive effect of clonidine. Clin. Pharmac. 21:375, 1977.
15. Weber M.A. Case D.B., Baer L. Et al: Rening and aldosterone supresion in the antyhypertensive action of clonidine Am J. Cardiology 38:825, 1976.
16. Zaimes E. Hanington E.: The Lancet 298, 1969. Graham R.M. Gain J.M.W. Stoker G.S. = The use Clonidine intramuscular in the treatment of hypertension.
17. Niarches A.P. Baksi A.K.: Treatmente of severe hypertension and hypertensive emergencies with clinidine hydrochlorid. Post Med. J. 49, 908, 1973.
18. Johnston C.L. Alkin D.R. Med J. Aust. 2:132, 1971.
19. Leighton P.W. Med. J. Aust. 2:680, 1974.

Queremos expresar nuestro más sinceros agradecimientos, a la Doctora Bolivia Molina (Técnica de R.I.A. en el ISS-CALI), por su gran colaboración en el estudio de las pacientes.