

Efecto de Metoclopramida en Mujeres Hipertensas en Puerperio Inmediato

Mario Blanco, Manuel Vasquez, Yalitze Trías, Leafar Serrano, Gabriela Blanco y Manuel Velasco.

1. Unidad de Investigaciones Cardiovasculares, Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "José María Vargas", Servicio de Obstetricia y Ginecología, Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera" , Estado Carabobo y Universidad Central de Venezuela Caracas, Venezuela

RESUMEN

La metoclopramida reduce la presión arterial en sujetos normotensos e hipertensos durante estímulos presores y en hipertensos moderados a severos pretratados con Labetalol, igualmente tiene efecto hipotensor en hipertensos durante urgencia hipertensiva, mujeres en preeclampsia y en anillos de aorta de rata ha mostrado un efecto antidrenérgico alfa 1. En el presente trabajo se demuestra el efecto hipotensor de metoclopramida sin provocar cambios en la frecuencia cardíaca en mujeres hipertensas en puerperio inmediato donde 15 de 20 de las pacientes eran portadoras del diagnóstico de preeclampsia para el momento del trabajo de parto. En vista de que el efecto hipotensor ocurre a muy bajas dosis comparadas con las utilizadas en la mujer embarazada con otros fines, la metoclopramida constituye una alternativa a ser evaluada en el reducido arsenal terapéutico de la hipertensión arterial en la mujer embarazada, en la mujer con preeclampsia y en el puerperio inmediato, adicionalmente es importante resaltar los efectos que sobre la secreción de prolactina tiene MTC.

Palabras Claves: Hipertensión, Puerperio, Metoclopramida

ABSTRACT

Metoclopramide reduces the blood arterial pressure in normotensive and hypertensive subjects during pressor test and in moderate to severe hypertensive subjects pretrated with Labetalol, in preeclampsia and equally has hypotensive effect in hypertensive subjects during hypertensive urgency and

in rat aortic rings has shown an antidrenergic alfa 1 effect. In the present study we have demonstrated the hypotensive effect of metoclopramide in immediate puerperium from preclamptic women. In light of the present effect with very low dose of metoclopramide compared with the currently used dose in other indications in pregnancy and preeclampsia, metoclopramide constitutes an alternative to be evaluated in the reduced therapeutic arsenal in the women with hypertension during and after pregnancy.

Word Keys: Hypertension, puerperium, metoclopramide.

INTRODUCCION

En trabajos previos, nuestro grupo demostró que la infusión continua i.v. de Metoclopramida (MTC) a 7.5ugr/Kg/min durante 30 minutos provocaba sistemáticamente una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica sin cambios en la frecuencia cardíaca en sujetos hipertensos de grado variable⁽¹⁾ y en hipertensos durante estímulos presores (handgrip⁽²⁾, prueba de esfuerzo⁽³⁾, prueba presora por frío⁽⁴⁾) y en hipertensos durante urgencia hipertensiva⁽⁵⁾ a dosis de 0.5mg/ml/min i.v. y recientemente en mujeres embarazadas con preclampsia⁽⁶⁾.

Nos llamó la atención que sólo a esta dosis y velocidad de infusión lográbamos el efecto hipotensor sostenido en el período de observación de 120 minutos y que dosis superiores fallaban en reducir la presión obteniéndose una elevación moderada de la presión o ningún cambio.

Decidimos realizar el presente estudio en puerperio inmediato (<24horas) de mujeres con diagnóstico previo de preeclampsia. Dado que metoclopramida es frecuentemente utilizada sin efectos adversos a la madre y el feto, para disminuir la emesis⁽⁷⁾, disminuir el reflujo gastroesofágico durante el trabajo de parto⁽⁸⁾ y colaborar en la dilatación del cuello uterino⁽⁹⁾, para evaluar si bajas dosis de MTC pudieran disminuir la presión arterial en esta condición.

PACIENTES, METODOS Y PROCEDIMIENTOS

Se seleccionó un grupo de 40 mujeres hipertensas en puerperio inmediato con diagnóstico previo de HIE en etapa de pre-eclampsia de acuerdo a criterios previamente establecidos, con las siguientes características clínicas: promedio de **a)** edad de 25 años, **b)** 11.7 horas de puerperio inmediato, **c)** 3 para, **d)** 1 cesárea y edades comprendidas para el grupo experimental (n=20) tratado con MTC, de 16 a 38 años y en el grupo control (n=20) comprendidas entre 17 y

39 años, con cifras de PAD de >90 mm de Hg o más para ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes fueron evaluados y tratados en el Departamento de Emergencia del Servicio de Obstetricia y Ginecología de la Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera".

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos, cada uno constituido por 20 pacientes. El grupo experimental se le administró Metoclopramida por vía i.v. a dosis equivalente a 0.5mg/ml/min por 20 min y al grupo control se le administró placebo vía iv a la misma velocidad de infusión, doble ciego.

Ambos grupos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

*Diagnóstico previo de Preclampsia sin riesgo inminente de convulsiones, o sin evidencia clínica ni paraclínica de afectación de órgano blanco como: hipertensión acelerada o maligna (definida como un aumento de PA en asociación de daño de órgano blanco consistiendo en cambios retinianos en grado III ó IV de Keith - Wagener, falla renal aguda, encefalopatía hipertensiva, edema pulmonar agudo o isquemia miocárdica aguda), enfermedad valvular cardíaca, disección aórtica, ACV reciente, IAM reciente o isquemia miocárdica sintomática, cirugía coronaria, falla cardíaca congestiva.

El paciente dio su consentimiento por escrito, previa información de su participación en un protocolo de investigación y de las probables implicaciones y efectos secundarios. A sendos grupos se le aplicó un protocolo doble ciego diseñado para el ensayo experimental que además incluyó historia clínica completa y exámenes complementarios incluyendo eg.

El paciente fue ubicado en un cubículo aislado, tranquilo, iluminado a fin de eliminar el componente emocional de éste. Bajo estas condiciones se realizó la primera toma de Tensión Arterial para determinar cifras de PAD para poder ser incluida en este protocolo. Luego de 20 minutos de reposo, se procede a iniciar protocolo de investigación doble ciego y se procedió a la determinación de PA diastólica, sistólica y Frecuencia Cardíaca materna. El análisis estadístico consistió en estadística descriptiva para media, desviación y error estándar y cada grupo fue tratado como datos pareados para muestras dependientes y la comparación entre grupo control y grupo experimental como datos pareados para muestras independientes siendo la significancia estadística de $p < 0.05$. Se consideró una buena respuesta terapéutica un descenso de la PAD y PAS del 10 % o más del nivel basal.

RESULTADOS

La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) al inicio del estudio fue de $157 \pm 11.76/101 \pm 5.22$ mmHg, respectivamente, y la frecuencia cardíaca materna (FC) fue de 81 ± 11.14 lat/min y a los 60 minutos del estudio el descenso de la PAS/PAD fue de $143.4 \pm 7.51/88 \pm 3.62$ respectivamente para una disminución global de presión sistólica/diastólica de 14mmHg/13mmHg respectivamente, $p < 0.0001$ Y la frecuencia cardíaca materna descendió a 78 ± 9.64 lat/min al final del estudio, $p < 0.03$. En el grupo control en el cual se administró placebo no hubo cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica así como la frecuencia cardíaca materna a lo largo del estudio, PAS/PAD al inicio de $153 \pm 3.28/99 \pm 1.17$ y FC de 85 ± 1.99 a $151 \pm 1.76/98 \pm 1.70$ y FC de 85 ± 1.95 al término del estudio.

DISCUSION

Ya en trabajo previo, Blanco y col.⁽⁶⁾ demostraron que MTC disminuye la presión arterial sistólica/diastólica de la mujer embarazada en estado de preeclampsia sin modificar la frecuencia cardíaca feto-materno lo cual constituye un parámetro fidedigno desde el punto de vista clínico de que la intervención terapéutica no provoca sufrimiento fetomaterno adicional al propio estado preecláptico. Y si añadimos los beneficios por los cuales convencionalmente se utiliza MTC en la embarazada próxima al trabajo de parto, podemos afirmar que MTC puede ser considerada una alternativa antihipertensiva de bajo riesgo fetomaterno comparado con los antihipertensivos de uso más recomendado en preeclampsia.

Por otro lado, en la mujer en preeclampsia se describe una mayor tendencia a la agregación plaquetaria⁽¹⁰⁾ y niveles de serotonina séricos elevados⁽¹¹⁾, y estos datos a la luz de recientes resultados de nuestro laboratorio donde hemos demostrado que MTC inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP⁽¹²⁾ y que MTC tiene un efecto "ketanserino-similar" esto es, bloqueo del receptor 5-HT_{2A}⁽¹³⁾, puede incidir en aspectos claves de la fisiopatología de la preeclampsia para una mejor evolución de dicho cuadro.

Si adicionalmente a los efectos beneficiosos que sobre la secreción de prolactina⁽¹⁴⁾ tiene MTC en el postparto, el hallazgo reportado en el presente trabajo de reducción de la presión arterial sistólica/diastólica en el puerperio inmediato de embarazadas que inmediatamente antes fueron preeclápticas, arroja evidencia adicional para su probable rol terapéutico como antihipertensivo a una dosis de 0.5mgr/ml/min en 20min, que está muy por debajo de las dosis convencionales de MTC i.v. utilizada en obstetricia con fines terapéuticos distintos al reportado en este estudio.

Están en curso, investigaciones conducentes a aclarar el probable rol de MTC en la eventual reversión del cuadro fisiopatológico de la preeclampsia así como también las modificaciones sobre otras variables bioquímicas y clínicas de esta entidad.

CONCLUSION

Dado que MTC no produce daño feto-materno y por ello ha sido ampliamente utilizada en Obstetricia, este nuevo efecto hipotensor sin alterar la frecuencia cardíaca feto-materna en la mujer embarazada con preeclampsia o la sumatoria de efectos beneficiosos de MTC constituye una alternativa hipotensora válida en el ya reducido arsenal terapéutico de la mujer en preeclampsia.

BIBLIOGRAFIA

1. Blanco M, Jelambi I, Gomez J, Franco T, Hurtado N and Velasco M. The effect of intravenous metoclopramide on blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Inter. J. Clin. Pharmacol and Ther.* 1996; 9: 390-392.
2. Blanco M, Gomez J, Cervantes N, Blanco G, Rodríguez M, et al, Metoclopramide enhances labetalol-induced antihypertensive effect during handgrip in hypertensive patients *Amer. J. Therap.* 1998; 5: 221-224.
3. Blanco M et al Dopaminergic influence on cardiovascular responses to exercise stress in hypertensive subjects. *Amer. J. Therap.* 1997; 4: 331-333.
4. Blanco M, Jelambi I, Hurtado N and Velasco M. Metoclopramide induced vascular hyperreactivity a comparative study between normotensive and hypertensive subjects. *Amer. J. Therap* 1995; 2:1-4.
5. Blanco M, Blanco G, Iriza E, Herrera R, Ortega C y Velasco M. Efecto hipotensor de metoclopramida durante handgrip y urgencia hipertensiva. *Archivos del Hospital Vargas* 1997; 39 12-15

6. Blanco M ,Yannelly A, Torres P y Velasco M. Efecto de metoclopramida en mujeres con preeclampsia. Archivos del Hospital Vargas, 1999; 41:49-52
7. Albibi R and McCallum R.W, Metoclopramide: pharmacology and clinical application. Ann. Inter. Med. 1983; 98: 86-95.
8. Goodman and Gillman, Drugs affecting gastrointestinal function, pag. 1998; 928-933:9nd ed , McGraw Hill.
9. Antonio Yanelli y Pedro Torres. Trabajo Especial de Investigación: Efecto de metoclopramida en mujeres con preeclampsia. 1998.
10. Zeeman G. Patogenia de la preclampsia: una hipótesis. Clin. Obst Ginecol., 1992; 35:317-337.
11. Walsh S. Preclampsia: an imbalance in placental prostacilin and thromboxane production. Am. J. Obstet. Ginecol, 1985; 152:335-340.
12. Blanco M y De Lima NM; Metoclopramida inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP en ratas. Archivos del Hospital Vargas, 1999;41:53-56.
13. Aapro, MS. 5HT3 Receptor antagonist: an overview of their present status and future potential in cancer-therapy-induced emesis. Drugs, 1991, 42: 551-568.
14. Kelly PA, Postel-Vianey, M-C and Edery M. The prolactin growth receptor family.Endocrine Rev., 1991; 12: 235-251.