



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Función cardiaca fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina



E. Reyna-Villasmil*, J. Mejía-Montilla, J. Santos-Bolívar, Y. Navarro-Briceño, D. Torres-Cepeda, N. Reyna-Villasmil, A. Fernández-Ramírez y M. Colmenares-Vega

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 9 de septiembre de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016
Disponible en Internet el 1 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Nitroglicerina;
Función cardiaca fetal;
Ecocardiografía fetal

Resumen

Objetivo: Identificar las modificaciones de la función cardiaca fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina.

Método: La muestra fue de 50 preeclámpticas nulíparas con embarazos de más de 25 semanas que acudieron a las urgencias obstétricas del Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. Se evaluaron los cambios hemodinámicos maternos y la función cardiaca fetal por ecocardiografía en modo M, onda pulsada y Doppler tisular. El tratamiento fue con parches transdérmicos de nitroglicerina de 5 mg, aplicados en la región torácica anterior o lumbar de las pacientes por un período de 12 horas, por un tiempo total de 48 horas. Después de 24 horas y de 48 horas del inicio del tratamiento se repitieron las mediciones hemodinámicas maternas y ecocardiográficas fetales. Todos los parámetros fueron evaluados en cada una de las pacientes.

Resultados: La edad promedio de las pacientes fue de 24.4 ± 3.9 años y la edad gestacional promedio al inicio de la investigación fue de 33.2 ± 1.7 semanas. El tratamiento con los parches produjo disminuciones significativas de la presión arterial materna y aumento de la frecuencia cardiaca materna en ambos periodos de tratamiento ($p < 0.0001$). No se observaron cambios en los hallazgos ecocardiográficos fetales generales, hallazgos ecocardiográficos de ambos ventrículos fetales y velocimetría Doppler tisular fetal luego de 24 y 48 horas de tratamiento comparado con los valores antes del tratamiento ($p = ns$)

Conclusión: El uso de parches de nitroglicerina en preeclámpticas no produce modificaciones significativas en la función cardiaca fetal.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Pre-eclampsia;
Nitroglycerin;
Foetal cardiac
function;
Foetal
echocardiography

Foetal cardiac function in pre-eclampsia patients treated with nitroglycerin patches**Abstract**

Objective: To identify modifications foetal cardiac function in pre-eclampsia patients treated with nitroglycerin patches.

Method: The sample consisted of 50 pre-eclampsia nulliparous patients with pregnancies of more than 25 weeks who attended the obstetric emergency service at Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. Maternal haemodynamic changes and cardiac functions by M-mode, pulsed-wave, and tissue Doppler echocardiography were evaluated. Treatment consisted of 5 mg transdermal nitroglycerin patches, applied in the anterior thoracic and lumbar region of patients for 12 hours (total time of 48 hours). After 24 hours and 48 hours of treatment beginning, maternal haemodynamic and foetal echocardiography variables were evaluated. All parameters were evaluated in each patient.

Results: Mean age of patients was 24.4 ± 3.9 years-old, and mean gestational age at beginning of research was 33.2 ± 1.7 weeks. Treatment with nitroglycerin patches produced significant reduction in maternal blood pressure and a significant increase in maternal heart rate in both periods of evaluation ($p < .0001$). There were observed no changes in general foetal echocardiographic findings, echocardiographic findings in both ventricles and tissue Doppler values after 24 hours and 48 hours of treatment compared with values previous to treatment ($p = ns$).

Conclusion: The use of transdermal nitroglycerin patches in pre-eclampsia patients did not produce significant changes in foetal cardiac function.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La preeclampsia, una de las causas principales de morbimortalidad materna y perinatal, está caracterizada por aumento de la sensibilidad presora y de la resistencia periférica, activación de la cascada de coagulación e hipoperfusión de varios lechos vasculares¹. La alteración de la producción de óxido nítrico (ON) por el endotelio vascular ha sido implicada en la patogénesis del síndrome. Aunque el ON derivado del endotelio es fundamental para el mantenimiento de la baja resistencia del flujo sanguíneo placentario en el embarazo normal, la actividad basal y estimulada del ON está alterada en la circulación fetoplacentaria durante la preeclampsia². Se ha demostrado la disminución de la actividad de la sintasa de ON placentaria, la cual puede tener efectos adversos sobre los parámetros hemodinámicos placentarios, como lo refleja el desarrollo de una circulación fetoplacentaria de alta impedancia³.

En el feto la preeclampsia puede llevar a encefalopatía isquémica, restricción del crecimiento intrauterino y varias secuelas del parto pretérmino⁴. El incremento de la resistencia vascular placentaria puede afectar la función cardíaca al causar incremento de la precarga cardíaca fetal, lo cual puede alterar la función sistólica y diastólica. Se ha descrito alteración de la función cardíaca (ligero daño miocárdico por ecocardiografía) en neonatos de preeclámpticas leves⁵. En forma adicional, se ha demostrado que la exposición intrauterina a los efectos de la preeclampsia está asociada con efectos negativos en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares⁶.

Los estudios sobre el papel de los donadores de ON en la preeclampsia han llevado a resultados controvertidos. En la

preeclampsia establecida la producción de ON es mayor en la circulación uteroplacentaria, fetoplacentaria y periférica comparado con las embarazadas normotensas⁷. Este incremento está relacionado con los mecanismos compensatorios que se oponen a los efectos patológicos de la preeclampsia. La observación que la L-arginina, un precursor del ON, revierte los cambios adversos inducidos por la inhibición de la sintasa de ON ha llevado a estudiar la eficacia de los donadores de ON en el tratamiento de la preeclampsia⁸. Previamente, se ha demostrado que los parches de nitroglicerina producen disminución de la resistencia al flujo de la arteria uterina sin producir modificaciones en la arteria umbilical y cerebral media⁹. Sin embargo, existen preocupaciones con relación a los posibles efectos adversos del uso de los parches de nitroglicerina en preeclámpticas sin complicaciones sobre la función cardíaca fetal.

El objetivo de la investigación fue identificar las modificaciones de la función cardíaca fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio entre enero de 2013 y febrero de 2016 que incluyó embarazadas preeclámpticas nulíparas y con embarazos de más de 25 semanas que fueron atendidas en el Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el comité de ética e investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), síndrome de HELLP,

alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológica, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación y aquellas que necesitaron interrupción inmediata del embarazo o algún medicamento adicional para el tratamiento de la preeclampsia.

La preeclampsia se definió como presión arterial sistólica de 140 mm Hg o mayor, o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o mayor, confirmada por 6 horas o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Kortkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Todas las pacientes fueron hospitalizadas y se realizó la ecografía antes del uso del fármaco. Se analizaron los hallazgos hemodinámicos maternos, ecocardiográficos fetales generales, ecocardiográficos del ventrículo izquierdo y derecho fetal además del Doppler tisular fetal. El tratamiento fue con parches transdérmicos de nitroglicerina de 5 mg, aplicados en la región torácica anterior o lumbar de las pacientes por un período de 12 horas, por un tiempo total de 48 horas (un total de 4 parches). Después de 24 horas y de 48 horas del inicio del tratamiento se repitieron las mediciones ecocardiográficas midiendo todos los parámetros.

Las mediciones de frecuencia cardíaca y presión arterial materna se realizaron 10 minutos antes del inicio de la evaluación ecocardiográfica. Ambos parámetros fueron medidos por un sistema automático (BP-10015, Nippon Colin, Japón). Para estas mediciones se utiliza un método oscilométrico, en el cual las oscilaciones en la presión del manguito reflejan las pulsaciones arteriales. Los cambios en la amplitud de estas oscilaciones en el tiempo son analizados por un microcomputador que calcula la presión arterial sistólica y diastólica.

Para la evaluación ecocardiográfica se utilizó un sistema de ultrasonido digital ALOKA® SSD-6500 (Tokio, Japón) con ecografía de 2 dimensiones, Doppler de onda pulsado y escáner de imágenes Doppler tisulares. La evaluación fue realizada a través de la pared abdominal con un transductor de 3.5-5.0 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas en cada caso por un único evaluador especialista en imágenes con entrenamiento en ecocardiografía fetal en ausencia de movimientos fetales y respiratorios, mientras la paciente suspendía de forma temporal y voluntaria la respiración. Los índices térmicos y mecánicos nunca excedieron el valor de 1. El análisis de los hallazgos fue realizado por el mismo operador, quien desconocía las características clínicas de las pacientes.

Las imágenes se obtuvieron por visión sagital del tórax fetal con visión de 4 cámaras del corazón fetal, las ventanas fueron colocadas en posición lateral a cada uno de los elementos valorados. El haz ultrasónico del Doppler se alineó de forma paralela o en un ángulo $< 60^\circ$ de cada pared miocárdica y perpendicular al septo interventricular, justo por debajo de la punta de las válvulas auriculoventriculares. La dimensión diastólica y sistólica final de ambos ventrículos se midió en modo M. Las fracciones de acortamiento ventricular de los ventrículos se calculó utilizando la fórmula: $([\text{dimensión diastólica final} - \text{dimensión sistólica final}] / \text{dimensión diastólica final})$. La motilidad sistólica del anillo valvular mitral se determinó usando el modo M en la visión apical de las 4 cámaras, colocando el haz de sonido lateral al anillo valvular mitral. La motilidad sistólica del plano anular tricúspide se determinó usando el modo M en la visión apical de las 4 cámaras con el haz de sonido colocado lateral al anillo valvular tricúspide¹⁰.

Los diámetros de las válvulas aórticas y pulmonares se midieron 3 veces en imágenes en tiempo real durante la sístole por el método de determinación de punta a punta, y los valores promedios se utilizaron para el análisis. Las velocidades sistólicas pico fueron evaluadas con Doppler de onda pulsada. Las ondas de velocidad sistólica pico de la aorta ascendente se obtuvieron de la visión de 5 cámaras. Las ondas de la velocidad sistólica pico de la arteria pulmonar se obtuvieron de la vista de eje corto. En ambos vasos la ventana para la evaluación Doppler se colocaron inmediatamente distal a las válvulas semilunares. Se midieron por lo menos 3 ondas de velocidad Doppler consecutivas. Las integrales de tiempo velocidad sistólica de la aorta y la arteria pulmonar se calcularon por planimetría del área más allá del espectro Doppler¹¹. El gasto ventricular se calculó de la siguiente manera: $(\pi \times [\text{diámetro del anillo valvular pulmonar} \times \text{aórtico} / 2]^2 \times [\text{integral tiempo-velocidad pulmonar} \times \text{aórtico}] \times \text{frecuencia cardíaca})$.

El gasto cardíaco combinado se calculó por la suma del gasto ventricular izquierdo y derecho. El gasto cardíaco normalizado se obtuvo al dividir el gasto cardíaco entre el peso fetal estimado o el tamaño del corazón. La onda de la velocidad de flujo auriculoventricular convencional se obtuvo de la visión apical de las 4 cámaras. La ventana ecográfica se colocó ligeramente distal a la válvula mitral y tricúspide entre las puntas de las valvas sin utilizar corrección del ángulo. Se realizaron 3 mediciones de las ondas de velocidad pico de la velocidad diastólica precoz y velocidad pico auricular y la relación entre ambas se determinó del promedio obtenido de cada variable. El tiempo de desaceleración mitral fue tomado del periodo entre el punto máximo de la velocidad diastólica precoz y su valor basal.

Las imágenes del Doppler tisular se realizaron con Doppler espectral en la visión apical de las 4 cámaras. Los valores Doppler fueron automáticamente ajustados al tamaño de la ventana ecográfica (amplitud de 2 mm), bajo filtro, baja ganancia y límite Nyquist de 0-30 cm/seg. La ventana ecográfica se colocó en 3 posiciones miocárdicas básicas: pared posterior del ventrículo izquierdo, septo interventricular y pared libre del ventrículo derecho. El estudio fue realizado solo si el haz de insonación ultrasónica estaba en un ángulo de incidencia por debajo de 20° de orientación de la pared ventricular o del septo

interventricular. No se aplicó ángulo de corrección en la señal Doppler. Se registraron los valores promedio pico de las 3 ondas diastólicas tempranas, ondas diastólicas tardías y ondas de llenado auricular y se determinó la relación promedio de las velocidades picos de Ea y Aa en cada posición. También se calculó la relación entre las ondas de velocidad diastólica precoz mitrales y las ondas Ea tisulares del ventrículo izquierdo.

La evaluación de Doppler tisular de las paredes laterales de la válvula tricúspide y mitral se realizó al nivel del anillo valvular tricúspide y mitral en la visión apical de 4 cámaras. Se midió el tiempo de relajación isovolumétrico desde el final de la onda de velocidad pico sistólica hasta el inicio de la onda Ea y el tiempo de contracción isovolumétrico fue desde el final de la onda Aa hasta el inicio de la onda S. El tiempo de eyección fue medido desde el inicio hasta el final de la onda S. El índice de función miocárdica modificado de los ventrículos se calculó como: $[(\text{tiempo de contracción isovolumétrico}/\text{tiempo de relajación isovolumétrico})/\text{tiempo de eyección}]^{12}$. Las velocidades resultantes fueron tomadas de 3 ciclos cardiacos. Los valores promedio de las mediciones se utilizaron para el análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 13.0 (SPSS Inc, EE. UU.). La distribución normal de las variables continuas se determinó utilizando la prueba Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre las variables se realizaron por medio de la prueba de ANOVA cuando los datos tenían una distribución normal y por medio de la prueba de Kruskal-Wallis cuando la distribución era significativamente diferente a la normal. La prueba *post-hoc* de Dunnett fue usada para identificar las diferencias significativas antes del tratamiento y después de 24 y 48 horas de este para cada una de las mediciones. Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se seleccionaron 50 preeclámpticas para ser tratadas con parches transdérmicos de nitroglicerina. La edad promedio de las pacientes fue de 24.4 ± 3.9 años y la edad gestacional promedio al inicio de la investigación fue de 33.2 ± 1.7 semanas.

En la [tabla 1](#) se muestran los hallazgos hemodinámicos durante el tratamiento. Los valores de frecuencia cardiaca materna iniciales fueron de 86.94 ± 4.17 latidos por minuto, mostrando un aumento significativo en los 2 periodos de estudio luego de la administración del tratamiento (98.0 ± 4.54 latidos por minuto a las 24 horas y 96.75 ± 4.88 latidos por minuto a las 48 horas; $p < 0.0001$). La presión arterial sistólica inicial (151.90 ± 7.39 mm Hg) mostró una disminución estadísticamente significativa luego de 24 horas (135.27 ± 5.87 mm de Hg) y 48 horas (137.39 ± 6.65 mm Hg) de tratamiento ($p < 0.0001$). De igual forma, la presión arterial diastólica mostró disminución de los valores promedio a las 24 horas (95.85 ± 5.34 mm Hg) y a las 48 horas (94.12 ± 6.25 mm Hg) comparado con los valores iniciales (100.46 ± 5.84 mm Hg; $p < 0.0001$).

En la [tabla 2](#) se muestran los hallazgos ecocardiográficos fetales generales. No se encontraron diferencias significativas en los valores de frecuencia cardiaca fetal, anillos valvulares de la arteria pulmonar y aórtica, fracción

de acortamiento de ambos ventrículos y funcionamiento cardiaco combinado ($p = ns$).

Los hallazgos ecocardiográficos del ventrículo izquierdo y derecho fetal se muestran en las [tablas 3 y 4](#), respectivamente. Después de la administración de los parches de nitroglicerina no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones a las 24 y 48 horas comparado con los valores antes del tratamiento ($p = ns$).

Con respecto a los hallazgos de la velocimetría Doppler tisular fetal ([tabla 5](#)), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes valores de medición del septum interventricular, pared posterior del ventrículo izquierdo y pared libre del ventrículo derecho en las mediciones a las 24 horas y 48 horas comparado con los valores pretratamiento ($p = ns$).

Discusión

Este estudio describe con un análisis cuantitativo los hallazgos ecocardiográficos fetales luego de la administración de donadores de ON en preeclámpticas. Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento materno con parches de nitroglicerina no produce efectos sobre la función cardiaca fetal, como lo demostraron los hallazgos en cada uno de los parámetros evaluados del corazón fetal. Estos hallazgos demuestran que los donadores de ON transdérmicos pueden utilizarse con seguridad en las preeclámpticas, ya que sus efectos hemodinámicos maternos no afectan la condición fetal intrauterina.

La preeclampsia disminuye la cantidad de oxígeno que recibe el feto a través de la placenta¹³. Esta condición está caracterizada por cambios fisiológicos incluyendo vasoespasmo, activación del sistema de coagulación y alteraciones en el balance hormonal y de las moléculas inflamatorias. Se ha sugerido que los recién nacidos de las preeclámpticas tienen más probabilidades de experimentar enfermedades cardiacas en la vida adulta¹⁴. La preeclampsia produce en el feto aumento del tamaño y engrosamiento del corazón y de la pared aórtica. Más aún, se han encontrado disfunción cardiaca y el daño miocárdico en neonatos de preeclámpticas¹⁵.

El ON es un potente vasodilatador del músculo liso y desempeña un papel en mantener la inactividad uterina durante el embarazo. Se ha probado como agente tocolítico en modelos animales con resultados positivos. Se ha descrito una reducción moderada, pero significativa, en la frecuencia y duración de las contracciones uterinas después de la administración de dinitrato de isosorbide¹⁶. Los donadores de ON también disminuyen el tono uterino y disminuyen la intensidad de las contracciones. Estos efectos pueden mejorar aún más la perfusión útero-placentaria y contrarrestar la disminución de la presión arterial.

El glicerol-trinitrato (fármaco base en los parches de nitroglicerina) es metabolizado a 1.2 o a 1.3 gliceril-dinitrato por hidrólisis reductiva y oxidación del glutatión con liberación de dióxido de nitrógeno. Este proceso depende de la concentración de glutatión reducido como sustrato y sobre la actividad de los subtipos de la enzima glutatión-S-transferasa. Posterior a la administración transdérmica de nitroglicerina, las concentraciones plasmáticas parecen mantenerse por más de 24 horas con gran variabilidad entre los individuos tratados. Aunque la enzima

Tabla 1 Hallazgos hemodinámicos maternos

n = 50	Antes del tratamiento	Después del tratamiento			
		24 h	p*	48 h	p*
Frecuencia cardíaca, latidos por minuto	86.94 ± 4.17	98.0 ± 4.54	<0.0001	96.75 ± 4.88	<0.0001
Presión arterial sistólica, mm Hg	151.90 ± 7.39	135.27 ± 5.87	<0.0001	137.39 ± 6.65	<0.0001
Presión arterial diastólica, mm Hg	100.46 ± 5.84	95.85 ± 5.34	<0.0001	94.12 ± 6.25	<0.0001

* Comparado con los valores antes del tratamiento.

Tabla 2 Hallazgos ecocardiográficos fetales generales

n = 50	Antes del tratamiento	Después del tratamiento			
		24 h	p*	48 h	p*
Frecuencia cardíaca, latidos por minuto	154.51 ± 13.14	150.56 ± 10.03	0.094	150.04 ± 9.75	0.056
Anillo valvular aórtico, mm	6.09 ± 0.06	6.11 ± 0.05	0.073	6.09 ± 0.05	0.999
Velocidad sistólica pico aorta, cm/seg	75.26 ± 7.83	74.30 ± 7.59	0.535	74.45 ± 7.14	0.590
Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo	34.20 ± 2.05	33.83 ± 1.97	0.359	34.13 ± 2.05	0.864
Anillo valvular pulmonar, mm	6.35 ± 0.17	6.35 ± 0.15	0.999	6.32 ± 0.18	0.393
Velocidad sistólica pico de la arteria pulmonar, cm/seg	73.70 ± 7.27	74.59 ± 6.1	0.508	74.56 ± 6.32	0.529
Fracción de acortamiento del ventrículo derecho	32.43 ± 2.02	32.72 ± 2.03	0.475	33.04 ± 2.12	0.144
Funcionamiento cardíaco combinado, ml/min	649.31 ± 43.88	662.86 ± 47.56	0.141	660.95 ± 50.82	0.223

* Comparado con los valores antes del tratamiento.

Tabla 3 Hallazgos ecocardiográficos del ventrículo izquierdo fetal

n = 50	Antes del tratamiento	Después del tratamiento			
		24 h	p*	48 h	p*
Mitral E, cm/s	41.66 ± 5.65	41.06 ± 5.71	0.598	39.93 ± 4.84	0.103
Mitral A, cm/s	52.72 ± 5.33	52.68 ± 5.12	0.969	52.80 ± 4.93	0.938
Válvula mitral A/E	0.76 ± 0.06	0.76 ± 0.07	0.999	0.75 ± 0.05	0.367
Anillo valvular mitral Ea/Aa	0.73 ± 0.08	0.76 ± 0.08	0.063	0.74 ± 0.09	0.558
Ventrículo izquierdo E/Ea	6.86 ± 0.27	6.88 ± 0.29	0.721	6.88 ± 0.32	0.736
Onda S anillo valvular mitral (cm/s)	6.23 ± 1.11	5.93 ± 1.03	0.164	6.16 ± 1.02	0.743
Tiempo de contracción, isovolumétrico del anillo valvular mitral, mseg	37.25 ± 4.02	37.14 ± 3.84	0.889	37.02 ± 3.9	0.772
Tiempo de relajación isovolumétrico del anillo valvular mitral, mseg	51.82 ± 5.14	50.73 ± 5.12	0.290	50.20 ± 5.28	0.123
Tiempo de eyección del anillo valvular mitral, mseg	200.72 ± 20.41	201.27 ± 19.50	0.890	202.93 ± 20.85	0.593
Tiempo de desaceleración, mseg	125.62 ± 11.38	125.94 ± 10.67	0.885	124.71 ± 9.51	0.665
Índice de actuación miocárdico del ventrículo izquierdo	0.39 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.999	0.40 ± 0.02	0.052
Motilidad sistólica del anillo valvular mitral, cm	0.75 ± 0.06	0.75 ± 0.05	0.999	0.74 ± 0.06	0.406

* Comparado con los valores antes del tratamiento.

activadora aún no ha sido identificada, los datos recientes apuntan a la aldehído deshidrogenasa mitocondrial como el posible candidato¹⁷. Ya se ha descrito los efectos benéficos de los donadores de ON en las preeclámpticas y en las emba-

razadas identificadas por estar en riesgo para el desarrollo de preeclampsia sobre la base de ondas de velocimetría Doppler anormal de la arteria uterina durante el segundo trimestre del embarazo^{9,18-21}. En esos estudios se ha reportado

Tabla 4 Hallazgos ecocardiográficos del ventrículo derecho fetal

n = 50	Antes del tratamiento	Después del tratamiento			
		24 h	p*	48 h	p*
Válvula tricúspide E, cm/seg	51.15 ± 6.04	51.36 ± 5.56	0.856	51.34 ± 5.02	0.864
Válvula tricúspide A, cm/seg	69.39 ± 8.19	70.31 ± 6.87	0.544	70.72 ± 7.49	0.398
Válvula tricúspide E/A	0.75 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.098	0.76 ± 0.06	0.406
Anillo valvular tricúspide Ea/Aa	0.71 ± 0.05	0.71 ± 0.06	0.999	0.70 ± 0.05	0.319
Onda S anillo valvular tricúspide, cm/seg	0.64 ± 0.07	0.66 ± 0.07	0.156	0.66 ± 0.08	0.186
Motilidad sistólica del anillo valvular tricúspide, cm	0.68 ± 0.06	0.69 ± 0.06	0.481	0.67 ± 0.06	0.406
Tiempo de contracción isovolumétrico del anillo valvular tricúspide, mseg	35.29 ± 7.04	33.92 ± 6.29	0.307	36.19 ± 7.02	0.523
Tiempo de relajación isovolumétrico del anillo valvular tricúspide, mseg	51.69 ± 6.95	52.49 ± 6.52	0.554	53.03 ± 5.62	0.291
Tiempo de eyección del anillo valvular tricúspide, mseg	194.99 ± 12.56	194.77 ± 13.82	0.933	194.71 ± 11.65	0.908
Índice de actuación miocárdico del ventrículo derecho	0.44 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.160	0.44 ± 0.03	0.999

* Comparado con los valores antes del tratamiento.

Tabla 5 Hallazgos del Doppler tisular fetal

n = 50	Antes del tratamiento	Después del tratamiento			
		24 h	p*	48 h	p*
<i>Septum interventricular</i>					
Ea, cm/seg	5.24 ± 0.68	5.38 ± 0.65	0.295	5.32 ± 0.72	0.569
Aa, cm/seg	6.94 ± 1.17	6.93 ± 1.21	0.966	6.91 ± 1.08	0.894
Relación Ea/Aa	0.72 ± 0.09	0.74 ± 0.09	0.269	0.73 ± 0.08	0.558
<i>Pared posterior ventrículo izquierdo</i>					
Ea, cm/seg	5.86 ± 0.74	6.08 ± 0.85	0.170	5.73 ± 0.76	0.388
Aa, cm/seg	7.52 ± 1.22	7.44 ± 1.18	0.739	7.38 ± 1.19	0.562
Relación Ea/Aa	0.79 ± 0.12	0.75 ± 0.12	0.098	0.76 ± 0.12	0.214
<i>Pared libre ventrículo derecho</i>					
Ea, cm/seg	6.15 ± 0.56	5.95 ± 0.71	0.1211	5.96 ± 0.63	0.1142
Aa, cm/seg	7.79 ± 1.45	7.90 ± 1.35	0.6955	7.97 ± 1.54	0.5487
Relación Ea/Aa	0.70 ± 0.18	0.71 ± 0.17	0.7758	0.71 ± 0.18	0.7818

* Comparado con los valores antes del tratamiento.

una disminución significativa en los índices de resistencia Doppler en las arterias uterinas después de la administración de donadores de ON. Sin embargo, se ha descrito una respuesta menos consistente de la arteria umbilical, variando desde disminución significativa en los índices de resistencia Doppler^{19,20} a la ausencia de cambio significativo^{9,18,21}.

Se ha reportado disminución significativa en la presión arterial materna en todos los estudios en los que los donadores de ON son administrados en las preeclámpticas¹⁸⁻²². En esta investigación se observó una disminución de alrededor del 11% en la presión arterial sistólica y diastólica después del uso de los parches de nitroglicerina. Junto con la disminución de la presión arterial, la frecuencia cardiaca materna aumentó en un 13%. Esta disminución de la presión

arterial materna puede mejorar el flujo sanguíneo útero-placentario, produciendo disminución en la resistencia de la arteria uterina, pudiendo incrementar el flujo sanguíneo intervelloso.

La preeclampsia afecta la circulación fetal debido al aumento en la precarga cardiaca secundaria al incremento de la resistencia vascular placentaria²³. Hasta hace poco la función cardiaca de los fetos de las preeclámpticas se había considerado normal²⁴. Se ha descrito disfunción diastólica en fetos con restricción del crecimiento intrauterino en preeclámpticas²⁵. También se ha demostrado signos ecocardiográficos y bioquímicos de disfunción cardiaca en la restricción del crecimiento intrauterino con y sin preeclampsia²⁶. Otro estudio demostró bajas velocidades

des pico sistólica y auricular mitral y baja velocidad pico sistólica secundaria al incremento de la precarga en fetos de preeclámpticas severas²⁴.

El índice de función cardíaca es un índice que incorpora tanto los intervalos sistólicos como los diastólicos para expresar la función sistólica y diastólica ventricular global. Un estudio ha documentado que el índice de función cardíaca es independiente a la presión arterial, frecuencia cardíaca, geometría ventricular y regurgitación de la válvula auriculoventricular en la poscarga o precarga²⁷. El índice de función cardíaca está incrementado en la hipovolemia y la alta poscarga cardíaca. Los resultados de esta investigación demuestran que los parches de nitroglicerina no afectan el índice de función cardíaca, ni prolongan el tiempo de relajación isovolumétrica.

Los hallazgos de la investigación también demostraron que los parches de nitroglicerina no afectan la función ventricular de los fetos de las preeclámpticas. Se ha demostrado que los valores de la motilidad sistólica del anillo valvular mitral y motilidad sistólica del anillo valvular tricúspide se correlacionan con las fracciones de acortamiento de ambos ventrículos, y son marcadores sensibles de la alteración de la función longitudinal, la cual puede ser uno de los marcadores tempranos de disfunción miocárdica en cardiomiopatías con fracción de eyección preservada²⁸.

Aunque se ha descrito que el índice de función miocárdica fetal aumenta en condiciones patológicas como la hipovolemia y aumento de la poscarga cardíaca²⁹, y la preeclampsia es una condición en la cual la circulación fetal está afectada por el incremento de la poscarga cardíaca debido al aumento de la resistencia placentaria, el uso de parches transdérmicos no produjo modificaciones en el índice de función miocárdica fetal en ninguno de los periodos de estudio. Se ha demostrado que la función miocárdica global fetal y la ventricular en particular no cambian aun en condiciones con daño celular significativo, y las concentraciones de troponina T neonatal (un marcador de daño de las células miocárdicas) estaban elevadas de forma significativa en la hipertensión inducida por el embarazo³⁰. Sin embargo, los neonatos de preeclámpticas leves tienen elevaciones en las concentraciones de troponina T, valores bajos de velocidad pico auricular mitral y valores elevados de E:A que los neonatos de las embarazadas controles¹⁵. Debido a que en esta investigación no se realizaron mediciones bioquímicas de daño miocárdico, no es posible establecer si el uso de los parches de nitroglicerina maternos mejoraría la lesión miocárdica asociada a la preeclampsia.

De igual forma, los datos de la investigación demuestran que la disfunción diastólica cardíaca fetal, detectada por imágenes de Doppler tisular, no mejora con el uso de los parches de nitroglicerina. Las relaciones E/A de la válvula mitral y tricúspide no presentaron modificaciones en los 2 periodos de medición. Tampoco se observó alteraciones en la relación Ea/Aa de la válvula mitral y tricúspide.

Conclusión

Basándonos en los resultados de la investigación se concluye que el uso de parches de nitroglicerina en preeclámpticas no

produce modificaciones significativas en la función cardíaca fetal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. LaMarca B, Cornelius D, Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:225–33.
2. Acauan Filho BJ, Pinheiro da Costa BE, Ogando PB, Vieira MC, Antonello IC, Poli-de-Figueiredo CE. Serum nitrate and NOx levels in preeclampsia are higher than in normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35:226–33.
3. Anderssohn M, Maass LM, Diemert A, Lüneburg N, Atzler D, Hecher K, et al. Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161:152–6.
4. Chen Q, Shen F, Gao YF, Zhao M. An analysis of expectant management in women with early-onset preeclampsia in China. *J Hum Hypertens*. 2015;29:379–84.
5. Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, Castagna RC, Petracco R, Busato A, et al. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:68–73.
6. Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, et al. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2012;40:287–96.
7. Wang X, Athayde N, Trudinger B. Maternal plasma from pregnant women with umbilical placental vascular disease does not affect endothelial cell mRNA expression of nitric oxide synthase. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11:149–53.
8. Schiessl B, Strasburger C, Bidlingmaier M, Mylonas I, Jeschke U, Kainer F, et al. Plasma- and urine concentrations of nitrite/nitrate and cyclic guanosinemonophosphate in intrauterine growth restricted and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274:150–4.
9. Reyna E, Guerra M, Mejía J, Reyna N, Torres D, Santos J, et al. Modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38:89–94.
10. De Caro E, Bondanza S, Calevo MG, Trocchio G, Lupi G, Domenicucci S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion for the assessment of ventricular function in adults operated on with mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:252–8.
11. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:155–9.
12. Bhorat I, Bagratee J, Reddy T. Gestational age-adjusted trends and reference intervals of the Modified Myocardial Performance Index (Mod-MPI) and its components, with its interpretation in the context of established cardiac physiological principles. *Prenat Diagn*. 2014;34:1031–6.
13. Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:557–63.
14. Zielinsky P, Piccoli AL. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev*. 2012;88:273–8.

15. Karadeniz L, Coban A, Ince Z, Turkoglu U, Can G. Cord blood cardiac troponin T and nonprotein-bound iron levels in newborns of mild pre-eclamptic mothers. *Neonatology*. 2010;97:305–10.
16. Höslı I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O, et al. Tocolysis for preterm labor: Expert opinion. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:903–9.
17. Beretta M, Wölkart G, Scherthner M, Griesberger M, Neubauer R, Schmidt K, et al. Vascular bioactivation of nitroglycerin is catalyzed by cytosolic aldehyde dehydrogenase-2. *Circ Res*. 2012;110:385–93.
18. Lees C, Langford E, Brown AS, de Belder A, Pickles A, Martin JF, et al. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal Doppler in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1996;88:14–9.
19. Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:101–9.
20. Thaler I, Amit A, Kamil D, Itskovitz-Eldor J. The effect of isosorbide dinitrate on placental blood flow and maternal blood pressure in women with pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12:341–7.
21. Cacciatore B, Halmesmäki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:140–5.
22. Cotton DB, Longmire S, Jones MM, Dorman KF, Tessem J, Joyce TH. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: Effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:1053–9.
23. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32:22–9.
24. Api O, Emeksiz MB, Api M, Ugurel V, Unal O. Modified myocardial performance index for evaluation of fetal cardiac function in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:51–7.
25. Zhou Q, Ren Y, Yan Y, Chu C, Gui Y, Li X. Fetal tissue Doppler imaging in pregnancies complicated with preeclampsia with or without intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2012;32:1021–8.
26. Crispi F, Comas M, Hernández-Andrade E, Eixarch E, Gómez O, Figueras F, et al. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:660–5.
27. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Gómez O, et al. Value of annular M-mode displacement vs tissue Doppler velocities to assess cardiac function in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:175–81.
28. Balli S, Kibar AE, Ece I, Oflaz MB, Yılmaz O. Assessment of fetal cardiac function in mild preeclampsia. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1674–9.
29. Szwaast A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Bebbington M, Johnson M, et al. Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:40–6.
30. Girsen A, Ala-Kopsala M, Mäkikallio K, Vuolteenaho O, Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:296–303.