

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL ABORDAJE
FARMACOLÓGICO EN PACIENTES EMBARAZADAS
CON PRE-ECLAMPSIA Y ECLAMPSIA EN COSTA
RICA POR MEDIO DE UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO
ENTRE EL 2010 Y 2017”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

Tutor:

Luis Diego Brenes Vargas

Autora:

Mónica Quesada Vallecillo

SAN JOSE, COSTA RICA

Abril, 2017

Contenido

Código de Ética	ii
Tribunal Examinador.....	iv
Declaración Jurada	v
Pensamiento	vi
Agradecimiento	vii
Dedicatoria	viii
Calificación del Tutor.....	ix
Carta del Director de Tesis.....	x
Carta del Lector de Tesis.....	xi
Carta de la Directora de Carrera.....	xii
Carta de la Filóloga	xiii
RESUMEN EJECUTIVO	23
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	26
Planteamiento del problema	26
Objetivos	31
Objetivo General.....	31
Objetivos Específicos	31
Justificación.....	31

Antecedentes	32
Internacionales.....	32
Nacionales	35
Proyecciones.....	37
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	38
Sistema cardiovascular	38
Hipertensión arterial.....	39
Embarazo.....	40
Trastornos hipertensivos de la Gestación	40
Clasificación de los Trastornos Hipertensivos de la Gestación.	41
<i>Hipertensión crónica en el embarazo.</i>	42
<i>Hipertensión transitoria.</i>	42
<i>Pre-eclampsia.</i>	43
<i>Eclampsia.</i>	44
<i>Síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia).</i>	44
Epidemiología de la pre-eclampsia y eclampsia.....	44
Factores de riesgo de la pre-eclampsia	47
Fisiopatología de la pre-eclampsia	50
Fisiopatología de la eclampsia.....	53
Manifestaciones Clínicas de la Pre-eclampsia.....	53

Complicaciones de la pre-eclampsia	54
Complicaciones de la eclampsia.....	54
Tratamiento de la pre-eclampsia.....	55
Anestesia y analgesia.	57
Glucocorticoides en el embarazo.	58
Complementación de calcio en la dieta.	59
Agentes antihipertensivos utilizados comúnmente.	59
Terapia anticonvulsivante.	67
Posibles nuevas terapias de la pre-eclampsia.	68
Alfa-1-microglobulina recombinante: un tratamiento potencial para la pre-eclampsia... 73	
Manejo de la pre-eclampsia en Nigeria.	78
Tratamiento utilizado para el manejo de la pre-eclampsia en México.....	81
Tratamiento utilizado en Costa Rica.	85
Tratamiento de la pre-eclampsia leve.....	85
Tratamiento de la pre-eclampsia severa.	88
Sulfato de magnesio.	91
Dosis bajas de aspirina.	93
Tratamiento de la eclampsia	95
Otros fármacos anticonvulsivantes.....	99
Eficacia clínica del tratamiento con sulfato de magnesio.	100

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	101
Método	101
Fase I.....	101
Fase II	101
Fase III.....	102
Fase IV.....	102
Fuentes de información	102
Criterios de inclusión y exclusión	102
Categorías de análisis	103
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	105
Análisis Epidemiológico de la Pre-eclampsia	105
Análisis del Tratamiento Farmacológico de la Pre-eclampsia	106
Análisis de los Factores de Riesgo de la Pre-eclampsia.....	114
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	118
Conclusiones	118
Recomendaciones.....	120
REFERENCIAS	122

Contenido de Tablas

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de la hipertensión en la pre-eclampsia grave.....	65
Tabla 2. Categorías de Análisis.....	103
Tabla 3. Agentes farmacológicos para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en el embarazo.	110
Tabla 4. Agentes farmacológicos para el control de la hipertensión aguda severa/crisis hipertensiva	112

Contenido de Imágenes y Figuras

Figura 1. Modelo Fisiopatológico de la Pre-eclampsia.....	52
---	----

Índice de abreviaturas

A1M	
alfa-1-microglobulina.....	69
ACTH	
Hormona adrenocorticotropa.....	103
ARA-II	
Bloqueadores de los receptores de angiotensina II	67, 95
DIC	
Coagulación Intravascular Diseminada.....	48
FEHC	
Cadena pesada de ferritina	64
FNT α	
Factor de necrosis tumoral alfa	101
HbF	
Hemoglobina fetal libre.....	71, 72
HO-1	
Hemo-oxigenasa-1	64, 70
HTA	
Hipertensión Arterial.....	26, 29, 33, 66
IECA	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	67, 95, 97
IM	
Intramuscular.....	43

IMC

Índice de masa corporal..... 67, 68, 101

IV

Intravenosa 4, 55, 60, 88, 91

NO

Óxido nítrico 64, 65, 66

NTG

Nitroglicerina 64

OMS

Organización Mundial de la Salud 16, 17, 31, 32, 73, 76, 86, 91

PE

Pre-eclampsia 10, 13, 31, 37, 100, 101, 102

PE/E

Pre-eclampsia/eclampsia 10, 13

PGI₂

prostaciclina 37

PRGC

Péptido relacionado al gen de la calcitonina 62

rA1M

alfa-1-microglobulina recombinante humana 70, 71, 72, 73

SNOG

S-nitrosoglutation 64, 65

TNPE

Tetranitrato-pentaeritrilo 64

TxA₂

Tromboxano A₂ 37

UCI

Unidad de Cuidados Intensivos..... 22

UNICEF

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia 74

RESUMEN EJECUTIVO

La pre-eclampsia es una condición única y generalmente peligrosa que sólo ocurre durante el embarazo. Se define como un síndrome en el cual se eleva la presión arterial en una mujer embarazada por encima de 140/90mmHg siendo esto visible después de las 20 semanas de gestación; además, se caracteriza por presentar hipertensión y proteinuria.

La pre-eclampsia/eclampsia (PE/E) y otros trastornos hipertensivos durante el embarazo causan el 14% de las muertes a nivel mundial. Su incidencia se estima 3,2% de los nacidos vivos, o un número total de cuatro millones de casos cada año, de los cuales más de 72000 fueron fatales.

En Costa Rica la pre-eclampsia varía entre el 7-10% de la población gestante. Afecta de preferencia a primigestas jóvenes menores de 25 años sin antecedentes cardiovasculares o renales y aparece en la segunda mitad de la gestación.

La pre-eclampsia/eclampsia es la primera causa de mortalidad materna en muchos países, por lo que la prevención, detección temprana de factores de riesgos y síntomas, así como el tratamiento adecuado son acciones de suma importancia que se deben brindar para atender a la población y disminuir los casos de mortalidad.

Por lo general no recurre en embarazos posteriores al primero y su incidencia depende de las características demográficas y socioculturales de la población evaluada. También depende de los criterios usados para realizar el diagnóstico de la enfermedad.

La eclampsia se refiere al desarrollo de convulsiones generalizadas y/o coma, en una mujer embarazada con pre-eclampsia en ausencia de otras causas. Puede presentarse con diagnóstico previo de pre-eclampsia o sin él. La presentación más frecuente es previa al parto, aunque puede presentarse durante y después del parto, habiéndose reportados casos hasta 8 semanas posteriores.

Por otro lado, la eclampsia se presenta en aproximadamente el 0,3% de los partos. Se ha observado disminución en su frecuencia debido al mejor manejo de la pre-eclampsia.

El presente Trabajo de Graduación tiene como objetivo analizar el abordaje farmacológico en las mujeres embarazadas que sufren pre-eclampsia y eclampsia; además, se indagará la epidemiología de la misma y se describirán sus factores de riesgo.

Se realizará también la comparación de los diferentes tipos de tratamientos que se utilizan en el abordaje farmacológico en las mujeres embarazadas, tanto en Costa Rica como a nivel mundial, mediante un enfoque cualitativo en la revisión bibliográfica de investigaciones, estudios (trabajos finales de graduación) y artículos científicos recuperados de bases de datos electrónicas en distintas bibliotecas nacionales.

Algunas bases consultadas fueron EBSCO, MEDLINE, PUBMED, CIMED, BINASSS; además, las Bibliotecas de las Universidades Nacionales que imparten la carrera de Farmacia, como: Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad Latina (ULATINA).

Existen varios tratamientos utilizados en estas patologías, sin embargo y con base en la información consultada, se puede observar que el sulfato de magnesio es el fármaco de elección en todo el mundo, aunque la única cura real para la enfermedad es la interrupción del embarazo, esto porque los fármacos que se utilizan solo funcionan para controlar los síntomas y prevenir las convulsiones en el caso de la eclampsia.

Existen posibles nuevas terapias, el problema que se presenta con ellas es que solo han sido probadas en animales, por lo tanto, no cuentan con ensayos clínicos en humanos que respalden su efectividad. En estos momentos se encuentra en desarrollo una variante de una proteína llamada alfa-1-microglobulina recombinante humana, la RMC-035, esta se ha identificado como posible candidato para convertirse en el primer tratamiento farmacológico para la pre-eclampsia.

Otros estudios muestran que derivados de la nitroglicerina mejoran la expresión de los genes antioxidantes hemo-oxigenasa-1, y reducen significativamente el riesgo de muerte perinatal, pero no la incidencia de pre-eclampsia en mujeres en riesgo. Los S-nitrosotioles administrados en mujeres con aparición temprana de pre-eclampsia sirven para reducir el índice de aumento, un marcador de la salud cardiovascular a largo plazo que se ha observado

en asociación con pre-eclampsia, así como en la mejora de la proteinuria y de la función de plaquetas.

El S-nitrosoglutation puede ser un agente terapéutico prometedor para los casos de pre-eclampsia grave; sin embargo, estudios más amplios son necesarios para investigar la seguridad, eficacia, así como criterios de valoración clínicos tanto para la madre como para el bebe.

La presente investigación nos deja como conclusión general, el hecho de que es preocupante que la incidencia de la pre-eclampsia ha aumentado con el pasar de los años, lo que nos conduce a mejorar como profesionales de la salud dichas estadísticas y hacer conciencia entre nosotros, trabajar en equipo para disminuirlas, esto se puede lograr investigando más posibles terapias que puedan contribuir con el beneficio de las pacientes.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Este capítulo inicia con el planteamiento del problema, en el cual se habla sobre cómo surgió la investigación, cuál es la incidencia de la enfermedad mediante estadísticas publicadas a nivel mundial; así mismo se plantean los objetivos tanto general como específicos para concluir justificando la razón del estudio propuesto y las proyecciones que se desean obtener.

Planteamiento del problema

La pre-eclampsia/eclampsia (PE/E) y otros trastornos hipertensivos durante el embarazo causan el 14% de las muertes a nivel mundial. La incidencia de pre-eclampsia se estima en 3,2% de los nacidos vivos, o un número total de cuatro millones de casos cada año, de los cuales más de 72,000 fueron fatales. (Thapa *et al.*, 2016, p. 2).

En términos generales, se afirma que, según Vargas, Acosta y Moreno (2012), a nivel mundial, la incidencia de pre-eclampsia oscila entre 2-10% de los embarazos. Las tasas de los países africanos como Sudáfrica, Egipto, Tanzania y Etiopía varían entre 1,8% a 7,1% y en Nigeria, la prevalencia oscila entre 2% a 16,7%. Esto probablemente debido a que la raza es un factor de riesgo predisponente para estas patologías, según la literatura consultada, de ahí la variación en los porcentajes antes mencionados. (p. 472).

Se ha encontrado que en Costa Rica la pre-eclampsia varía entre el 7 y el 10% de la población gestante. Afecta de preferencia a primigestas jóvenes menores de 25 años sin antecedentes cardiovasculares o renales y aparece en la segunda mitad de la gestación. (Sancho, Osorio, Rosabal y Vargas, 2004, p. 81).

Estos datos son importantes para la investigación, porque señalan que la PE/E figura como un grave problema de salud pública a nivel mundial, ya que son muchas las muertes que esta patología provoca, y es un asunto delicado puesto que implica no solo la salud de la madre sino también la del bebé.

Es común que no se dé nuevamente en embarazos posteriores al primero; además, depende de algunos criterios que son usados para realizar el diagnóstico de la enfermedad; se menciona que tiene una incidencia variable (2-30%) y muchas veces es dependiente de las características demográficas y socioculturales de la población evaluada. (Sancho, Osorio, Rosabal y Vargas, 2004, p. 81).

Los trastornos hipertensivos también pueden dar lugar al parto prematuro, una de las principales causas de mortalidad. No existen pruebas que permitan predecir el desarrollo de la pre-eclampsia o la progresión a la eclampsia, por lo que es muy importante prestar especial atención a la prevención y realizar un diagnóstico certero. (Thapa *et al.*, 2016, p. 2).

Cabe mencionar que, según Satizábal, Moreno, Montoya y García (2010), la pre-eclampsia se define como el aumento de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg, siendo esto visible después de las 20 semanas de gestación; tomando en cuenta que también se debe presentar eliminación de proteínas en la orina (proteinuria). Esta pérdida tiene que ser mayor de 300 mg/l en 24 horas para ser catalogada como tal y que además se presente acumulación de líquido (edema) especialmente en la cara (p. 83).

Por otro lado, la eclampsia se presenta en aproximadamente el 0,3% de los partos. Se ha observado una disminución en su frecuencia, ya que la pre-eclampsia se maneja de una mejor forma, y como la eclampsia es la complicación más importante de la pre-eclampsia, al mejorar una se mejora la otra. (Sancho, Osorio, Rosabal y Vargas, 2004, p. 81).

Asimismo, se considera como uno de los estados más graves de la enfermedad, ya que se debe tener presente el Síndrome de Hellp, el cual según la literatura es la complicación más peligrosa, y se caracteriza por la aparición de convulsiones, que una vez realizados diferentes estudios a la embarazada no se pueden atribuir a otra causa, siempre teniendo como referencia que la mujer posea pre-eclampsia. (Arguedas, 2015, p. 1).

Es conveniente mencionar que además de pre-eclampsia y eclampsia existe otra patología, según Acosta (2012), quien la describe como:

...síndrome de pre-eclampsia/eclampsia es una complicación grave del embarazo y la primera causa de muerte materna en México, con un enorme

impacto social, es una entidad compleja, variable y heterogénea, tanto es así que hoy en día es considerada como un síndrome, en el que se integran diversas causas y expresiones, cada una de ellas con características diferentes. (p. 6).

Por su parte, de acuerdo con la literatura consultada, es conveniente recalcar que el término “hipertensión del embarazo” describe una amplia variedad de pacientes, quienes pueden presentar desde una moderada elevación de su presión arterial hasta una complicación mucho mayor que incluye una hipertensión severa que si se complica puede incluso provocar un daño bastante significativo en muchos órganos.

A nivel internacional, según Rodríguez y Umaña (2013), se considera que las enfermedades hipertensivas en pacientes embarazadas ocurren en un 12 a 22% en Estados Unidos, siendo responsables de un 17.6% de las muertes maternas y de hasta un 15% de mortalidad perinatal. Se considera que aun en los países desarrollados constituye un problema, ya que el tratamiento no es curativo, sino que lo que se hace básicamente es interrumpir el embarazo con el menor daño posible para la madre y para el feto. (p. 16).

En Venezuela, la frecuencia de pre-eclampsia oscila entre 1,56 y 6,3%, mientras que la eclampsia se presenta de un 0,5 a 0,45%. Se realizó una investigación de mortalidad a partir de 6880 pacientes atendidas entre el 2008-2009 en el Departamento de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Central Dr. Luis Ortega de Porlamar, en el cual se observó que la pre-eclampsia tiene importantes implicaciones en la salud materno-fetal, ya que la incidencia de esta patología duplicó el porcentaje de pre-eclampsia observado a nivel nacional. (Ochoa y Parrella, 2009, pp. viii, ix).

Se muestra que el grupo más susceptible son las pacientes primigestas, en la tercera década de la vida, así como las hipertensas crónicas y procedentes del área urbana. Este estudio nos brinda información suficiente como para tomar medidas en la práctica profesional diaria, ya que es necesario tener presentes los factores de riesgo involucrados y así lograr una mayor prevención y mejorar la calidad de vida de estas pacientes realizando un abordaje terapéutico temprano y eficaz.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016, p.1), entre los trastornos hipertensivos que complican el embarazo, la pre-eclampsia y la eclampsia sobresalen como causas principales de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. En África y Asia, por ejemplo, casi una décima parte de las defunciones maternas están relacionadas con estos trastornos. En América Latina, una cuarta parte de las muertes maternas se relacionan con esas complicaciones.

Es decir, estas patologías son peligrosas, ya que complican el embarazo y ponen en riesgo la vida de ambos; además, al ser la primera causa de muerte en muchos países, se debe tratar inmediatamente, prestando atención oportuna y eficaz a estas pacientes cuando acuden a consulta; también se debe mejorar la asistencia sanitaria para prevenir y tratar los trastornos hipertensivos en las mujeres con esta condición.

Desde mediados del siglo XX, las muertes maternas en los países desarrollados han sido eventos cada vez menos frecuentes. A finales de los años 80, las primeras estimaciones para el mundo arrojaron una cifra de 500000 muertes maternas por año. Dieciséis años más tarde, una revisión de estas cifras señaló que el problema era aún más serio de lo que inicialmente se había pensado.

Las nuevas estimaciones mostraron que anualmente ocurren 600000 defunciones maternas y casi todas ellas suceden en los países en desarrollo, lo cual crea un problema grave de salud pública que afecta la sociedad, la familia y el individuo. (Morales, Martínez y Cifuentes, 2007, p. 185).

Al mismo tiempo, según lo descrito por Zúñiga (2011), se observa que en países con altos índices de salud y controles anteriores al nacimiento regulares, los desórdenes hipertensivos del embarazo siguen siendo, con un 16%, la mayor fuente de mortalidad materna. Por el contrario, en Latinoamérica y el Caribe, la situación es aún más complicada, ya que representa hasta el 26% de las muertes maternas. (p. 1).

Extendiendo lo descrito por el autor antes mencionado, el mismo señala que en Costa Rica la tasa de mortalidad materna registrada es aproximadamente 2,7 por cada 10000 nacidos vivos y que, además, los desórdenes hipertensivos son la segunda causa de muerte después de

las infecciones, haciendo hincapié en que existe cierta variabilidad de acuerdo con los distintos centros hospitalarios. (p. 2).

A nivel nacional, según publica el Ministerio de Salud, la mortalidad materna es un indicador del número de muertes en mujeres cuya causa está asociada con el embarazo. De acuerdo con el informe de la CEPAL, realizado por el Ministerio, la pre-eclampsia y la eclampsia se encuentran en las primeras 5 causas de mortalidad materna; donde en una tasa por cada 1000 nacimientos, hay 1,4% en el 2006, 1,09% en 2007, 2% en 2008, 0,67% en el 2009 y 0,85% en el 2010. La razón de la mortalidad materna, de acuerdo con la (OMS), es de 2,5 por cada diez mil habitantes. La provincia de Limón es la que presenta una mayor tasa 4,06% por cada 1000 nacimientos. Además, de acuerdo con el grupo etario, el rango de edades de las madres que presenta una mayor tasa es el de 10-14 años con una tasa de 23,36%.

La prevención de este problema es muy complicada, debido a la dificultad de encontrar factores desencadenantes directos, por lo que esta se orienta principalmente a la búsqueda de factores de riesgo y a la detección temprana para poder llevar a cabo las intervenciones pertinentes y evitar complicaciones en la medida de lo posible.

Por lo anterior y según las referencias consultadas, surge como una preocupación muy importante de los servicios de obstetricia, farmacia, medicina, entre otros, ya que el síndrome hipertensivo gestacional es una de las complicaciones de mayor frecuencia a nivel mundial y contribuye de manera notable con la morbimortalidad, tanto materna como perinatal. (Torres, Luna y García, 2012, p. 36).

Por todo lo que significa esta grave afección para la madre y el feto, y porque un diagnóstico adecuado y una atención temprana pueden significar una gran diferencia, se desea en el presente estudio comprender y analizar la forma en la que se trata farmacológicamente a las mujeres embarazadas que sufren un aumento en la presión arterial y que además sufren convulsiones durante la gestación, planteando la siguiente interrogante:

¿Cuál ha sido el abordaje farmacológico en pacientes embarazadas con desórdenes hipertensivos en Costa Rica en el período comprendido entre el 2010 y 2017?

Objetivos

Objetivo General

Analizar el abordaje farmacológico en las mujeres embarazadas que sufren pre-eclampsia y eclampsia en Costa Rica durante el período comprendido entre el 2010 y el 2017.

Objetivos Específicos

Indagar la epidemiología de la pre-eclampsia y eclampsia en Costa Rica.

Describir los factores de riesgo que influyen en la pre-eclampsia y la eclampsia.

Comparar los diferentes tipos de tratamientos que se utilizan en el abordaje farmacológico en las mujeres embarazadas con pre-eclampsia y eclampsia en Costa Rica con los utilizados a nivel mundial.

Justificación

La mortalidad materna y perinatal en las salas de obstetricia de nuestro país, así como en las de todos los países del mundo subdesarrollados, constituye un grave problema de salud pública y un motivo de preocupación tanto para los gobiernos, sus instituciones de salud, sus profesionales en ciencias médicas y la sociedad entera.

La hipertensión arterial es una complicación común del embarazo y con importantes riesgos para la madre y para el feto. Lograr un abordaje farmacológico eficaz y racional es de suma importancia, debido a que se involucra tanto el bienestar de la madre como la del feto. Para su adecuada atención se requiere más que un certero diagnóstico una correcta medición de la cifra de presión arterial y una clasificación conveniente de la hipertensión, con los consiguientes riesgos que se puedan producir.

Los medicamentos antihipertensivos son usados ampliamente con el parecer de que estos puedan resultar beneficiosos para el cuerpo de la mujer (disminuir el riesgo de eclampsia) y su bebé (disminuir el nacimiento prematuro y sus complicaciones).

Por todo lo descrito anteriormente, en la presente revisión bibliográfica se desea analizar el abordaje farmacológico que se ha llevado a cabo en el país, para minimizar el riesgo de posibles complicaciones del embarazo, evitar partos prematuros y maximizar la sobrevivencia materna y fetal. La mayoría de las muertes atribuidas a la pre-eclampsia y la eclampsia pueden ser prevenidas si se realizan intervenciones apropiadas y oportunas.

Esta investigación tiene como proyección social ayudar a las pacientes embarazadas con tratamientos farmacológicos de manera que se disminuyan los casos de mortalidad, ya sea en la madre, en el feto o en ambos. Al tener esta patología una incidencia tan alta de morbimortalidad, la intención principal es disminuir esos valores estadísticos proporcionando la información que se recolecte, por medio de esta revisión bibliográfica, a los médicos, quienes son los que están más directamente relacionados con el seguimiento de las pacientes.

Se pretende sugerir cómo estudiar más adecuadamente a esta población, utilizando artículos científicos que respalden, mediante información eficaz, las posibles mejoras en el tratamiento, así como diagnóstico y detección temprana de los factores de riesgo involucrados en ambas patologías.

Antecedentes

Para el desarrollo del presente estudio se utilizaron tanto bases de datos electrónicas como además distintas bibliotecas nacionales. Algunas bases consultadas fueron EBSCO, MEDLINE, PUBMED, CIMED, BINASSS; además, las Bibliotecas de las Universidades Nacionales que imparten la carrera de Farmacia, como: Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad Latina (ULATINA).

Internacionales

Morales, en el año 2010, publicó un artículo denominado “Factores de Riesgo asociados a pre-eclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao. Abril a junio de 2010”, en el cual se plantea como objetivo calcular la incidencia de pre-eclampsia e identificar los factores de riesgo asociados al diagnóstico de pre-eclampsia. El método que utilizó fue un estudio de casos y controles, en el cual se incluyeron todos los casos de pre-

eclampsia diagnosticados y cuya participación informada fue voluntaria con firma de consentimiento informado. La conclusión más relevante a la que llegó el autor es la necesidad de crear un programa de atención e investigación para los casos de pre-eclampsia en este hospital.

En ese mismo año, en un artículo publicado por Satizábal, Moreno, Montoya y García, se dice que la pre-eclampsia es un trastorno que afecta la gestación humana, constituye la principal causa de mortalidad materna en Colombia y se asocia al nacimiento de niños con bajo peso al nacer. La mayoría de los casos de pre-eclampsia ocurren en las mujeres gestantes primerizas, saludables, y por ello es importante establecer los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de esta patología.

Seguidamente, en el año 2010, se realizó un estudio en el Municipio de Santa Clara, provincia Villa Clara, en el cual se evaluaron los “Resultados de la atención a pacientes con riesgo de preeclampsia y eclampsia”. Según Suárez et al., el objetivo es demostrar los resultados de la atención a gestantes con riesgo de pre-eclampsia eclampsia. La metodología que se realizó fue un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se aplicaron encuestas, se diseñaron estrategias de seguimiento y diagnóstico precoz de formas graves de la pre-eclampsia.

En el año 2011 se realizó un estudio en Perú, donde se identificaron los “Factores asociados al desarrollo de Pre-eclampsia en un Hospital de Piura, Perú”. Según Benites, Bazán y Valladares, el objetivo de dicha investigación es identificar los factores asociados a pre-eclampsia en gestantes que fueron hospitalizadas en el Hospital de Apoyo II “Santa Rosa” de la ciudad de Piura durante el periodo junio 2010-mayo 2011. La metodología establecida fue realizar un estudio descriptivo retrospectivo de casos y controles, en gestantes hospitalizadas, mediante un muestreo aleatorio. Dentro de los resultados obtenidos se puede observar que fueron variables significativamente asociadas con la pre-eclampsia: edad <20 o >35 años, y número de controles prenatales mayor o igual a siete.

En este mismo año, en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Ambato, Ecuador, se realizó una tesis que lleva por título “Riesgo de Insuficiencia Renal Aguda en Pacientes con Pre-eclampsia grave y eclampsia, admitidas en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Ambato, durante el período enero 2010-diciembre

2011". Según Sánchez, el objetivo de esta investigación fue determinar los factores asociados a insuficiencia renal aguda en pacientes con pre-eclampsia grave y eclampsia que fueron internadas en esta unidad. La metodología a seguir fue elaborar un estudio descriptivo retrospectivo transversal. En cuanto a la conclusión más relevante, se observa que las madres estudiadas en un alto porcentaje (45%) presentan problemas de diuresis, específicamente oliguria.

Cabe agregar que, en la Ciudad de México, se hizo un estudio titulado "Posible asociación entre preeclampsia-eclampsia y la edad paterna: Estudio Piloto", en el año 2011. Según sus autores García, Gutiérrez, Galaviz, Chima, Hilton, Escobedo, de la Peña, Iniesta y Miranda determinaron que el objetivo principal consistía en determinar si existía asociación entre la pre-eclampsia y la edad del padre. El método utilizado fue hacer un estudio de casos y controles que analizaba a las pacientes con preeclampsia-eclampsia y a sus parejas, obteniendo como resultado un análisis estadístico que las parejas de las mujeres del grupo de pre-eclampsia tuvieron mayor variancia que los hombres del grupo de control.

Por otra parte, durante este mismo año, en otro estudio realizado en el Hospital Docente "Ana Betancourt de Mora" de Camagüey, se valoró la "Eficacia del sulfato de magnesio en el tratamiento de la Pre-eclampsia". Según Figueroa, Saavedra, de la Torres y Sánchez, el objetivo era estudiar la eficacia del empleo del sulfato de magnesio en el tratamiento de la pre-eclampsia. La metodología que se realizó fue un estudio de intervención y evaluación en servicios de salud del primero de junio al 31 de diciembre del 2011. La conclusión más relevante se basó en que el tratamiento con sulfato de magnesio fue efectivo cuando se utilizó de forma profiláctica, pues se logró disminuir el número de gestantes con eclampsia.

Además, en mayo del 2012, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar la información actualizada sobre el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia y el procedimiento a seguir en un consultorio de primer nivel, en la Universidad Veracruzana, México. Dicha revisión lleva por título "Tratamiento de preeclampsia-eclampsia en la atención de primer nivel". De acuerdo con lo descrito por el señor Acosta, la metodología consiste en establecer el tratamiento a seguir para estas pacientes y realizar un plan terapéutico. El autor llega a la conclusión de que, al finalizar la lectura de todos los artículos

utilizados para esta revisión, queda claro que la hipertensión arterial es una complicación médica muy frecuente durante el embarazo.

Posteriormente en el 2013, en Argentina, se llevó a cabo un estudio en la UCI de un centro privado de tercer nivel de atención de la Ciudad de Rosario, en el cual se definió la “Presentación y evolución de las pacientes ingresadas en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de pre-eclampsia/eclampsia”. Según Soli, el objetivo general de este estudio fue evaluar las características epidemiológicas, clínicas, los tratamientos requeridos y la evolución de las pacientes ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de Pre-eclampsia/Eclampsia. La metodología llevada a cabo fue un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal, el cual se realizó entre el 1 de junio del 2010 y el 1 de junio del 2013. La conclusión más relevante del estudio fue que las pacientes, admitidas en esta serie, constituyen una población especial por su gravedad y compromiso orgánico materno.

Nacionales

En el año 2004, en la Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica, se llevó a cabo una tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia, la cual se titula: “Análisis de la utilización del Sulfato de Magnesio y su efectividad y seguridad en pacientes con pre-eclampsia severa del Hospital México entre enero y septiembre del 2004”. La autora Chacón se planteó como objetivo general analizar la utilización del Sulfato de Magnesio y el nivel de efectividad y seguridad del fármaco en mujeres con pre-eclampsia severa, del Hospital México. La investigación realizada fue de tipo cuantitativo, descriptivo, transversal y observacional. Su conclusión más importante fue que debido a la presencia de múltiples y variadas reacciones adversas, el fármaco se considera inseguro, pero los beneficios de su utilización superan los riesgos de su administración.

Por otra parte, en el 2010, en la UNIBE ubicada en San José, Costa Rica, se realizó una revisión bibliográfica para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía titulada “Sulfato de Magnesio como Tratamiento Profiláctico de la Crisis Convulsiva en pacientes con trastornos hipertensivos en el embarazo”. Según Guzmán y Morales, su objetivo era determinar la efectividad del Sulfato de Magnesio en el tratamiento de la patología hipertensiva en el embarazo. Se realizó una revisión literaria, que ya arroja datos generales

sobre la patología y permite comparar las distintas terapéuticas aplicadas en contraposición con el sulfato de magnesio. La conclusión más relevante obtenida establece que, en síntesis, el sulfato de magnesio ha demostrado ser el método ideal en la prevención de crisis convulsivas de pacientes pre-eclámpicas.

Para dar continuidad, en la UCR se realizó un estudio en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, durante el periodo comprendido entre los años 2008-2010 como parte de una Tesis: “Trastornos Hipertensivos del Embarazo; Factores de Riesgo involucrados en Recurrencia” por la Doctora Velásquez. Su objetivo era identificar los factores de riesgo en la recurrencia de un trastorno hipertensivo en el embarazo de pacientes multíparas atendidas en el Servicio de Obstetricia del HCG. El tipo de estudio era observacional, descriptivo, de corte transversal. Del estudio se pudo concluir que tenemos una población que no escapa a la incidencia aumentada de sobrepeso y obesidad, problema que ha llegado a magnitudes mundiales.

Posteriormente, en el año 2011 se realizó un Proyecto de Graduación en la UCR para optar por el Título de Especialista en Medicina Interna titulado “Influencia del Uso de Esteroides en el manejo de la presión arterial en 91 pacientes con diagnóstico de Pre-eclampsia en el Hospital México durante el periodo 2009-2010”. El Doctor Zúñiga se planteó como objetivo ver la influencia del uso de esteroides en el control de la presión arterial. La metodología utilizada fue realizar un estudio de tipo retrospectivo observacional. El doctor concluyó, mediante el estudio, que el uso de esteroides para la maduración fetal parece que facilita el control de la presión arterial mientras estos se aplican y disminuye la necesidad de antihipertensivos al egreso.

Seguidamente, en el 2012, se publicó un artículo llamado “La Pre-eclampsia un problema de salud pública mundial” en el cual los autores Vargas, Acosta y Moreno describieron la pre-eclampsia como un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo que se manifiesta clínicamente después de las 20 semanas de gestación. Fue descrita hace más de 2 mil años; la falta de un manejo oportuno conduce a la eclampsia; sin embargo, la causa sigue desconocida y se asocia a problemas de salud materna-perinatal importantes.

Luego, en el año 2013, en la UNIBE, se publicó una tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía: “Estudio del Síndrome Hellp y su Asociación con

enfermedad hipertensiva del embarazo (pre-eclampsia, eclampsia)”. Rodríguez y Umaña definieron que su objetivo general era estudiar la asociación del síndrome HELLP con la enfermedad hipertensiva del embarazo (pre-eclampsia, eclampsia). Su metodología consistió en realizar una investigación documental, dado que pretenden analizar información escrita sobre el Síndrome HELLP. Los autores llegaron a la siguiente conclusión: “Se comprobó que existe una relación estrecha entre la hipertensión gestacional y la pre-eclampsia en embarazadas y el antecedente de hipertensión gestacional en embarazos previos”.

Proyecciones

Se pretende dar a conocer los resultados de la investigación para publicar artículos, ya sea en la Revista de la Universidad como también en revistas internacionales de relevancia clínica y farmacológica. Además, se desea evidenciar el tratamiento farmacológico que se está utilizando actualmente para estas patologías.

Se procura realizar talleres a EBAIS, centros de atención, lugares especializados en la prestación de servicios de salud para actualizar a los distintos profesionales involucrados sobre las nuevas tendencias en el abordaje farmacológico de estas enfermedades.

La utilidad de la investigación estará en el aporte del análisis de los resultados que se brindaran a los servicios de salud y a sus profesionales, para enriquecer no solo su labor en el cuidado de la salud de las madres en el proceso de gestación, sino también en el uso adecuado de la farmacoterapia.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se explican los conceptos básicos y científicos necesarios para un mejor entendimiento de la investigación a realizar. Se fundamenta teóricamente desde lo macro hacia lo micro, para lo cual se utilizan consultas bibliográficas, artículos médicos, y se concluye con la idea a defender.

Para poder hablar de pre-eclampsia y eclampsia es necesario primero hablar sobre qué es el sistema circulatorio, así como desarrollar conceptos importantes, los cuales serían: embarazo, hipertensión y trastornos hipertensivos en el embarazo.

Sistema cardiovascular

Primero se va a desarrollar el concepto de sistema cardiovascular, el cual es un sistema de transporte que sirve para que la sangre se distribuya por todo el organismo, utilizando los vasos sanguíneos; se dice que es como una bomba muscular (corazón) que provee la energía necesaria para mover la sangre, utilizando tubos elásticos (vasos). Está formado por el corazón y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. (Tortosa, s.f., pp. 2-16).

La principal función del aparato circulatorio, que integra el corazón y los vasos sanguíneos, es el transporte. A través de la sangre, este lleva el oxígeno y los nutrientes necesarios a los tejidos para efectuar los procesos metabólicos, transporta productos de desecho del metabolismo celular a los riñones y otros órganos excretores para su eliminación, y hace circular los electrolitos y hormonas necesarios para regular la función corporal. (Porth, 2011, p. 377).

De acuerdo con lo mencionado por la Doctora Tortosa (s.f.), ella se refiere al flujo sanguíneo como: “el volumen de sangre que fluye a través de cualquier tejido por unidad de tiempo (ml/minuto)”. La forma en la que se distribuye el gasto cardiaco por las distintas partes del cuerpo es dependiente del diferencial de presión que existe entre dos puntos del sistema vascular y de la resistencia al flujo sanguíneo. (p. 15).

Por su parte, la Asociación Americana del Corazón, (2016) expresa que, la presión arterial es la fuerza de la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. La presión arterial se compone de dos valores como serían la presión sistólica y la presión diastólica. La primera se refiere a la presión que se ejerce cuando late el corazón, mientras que la presión diastólica, es la presión cuando el corazón descansa entre latidos. (p. 1).

La presión arterial normal se encuentra debajo de 120/80 mmHg. Nadie sabe exactamente cuál es la causa de la mayoría de los casos de presión arterial alta. No tiene cura, pero se puede controlar. Generalmente no presenta signos ni síntomas; por eso es tan peligrosa. (Asociación Americana del Corazón, 2016, p. 1).

Para continuar con este tema, es importante mencionar una patología que se deriva del concepto anterior, y que tiene gran relevancia para el desarrollo de esta investigación, como sería la hipertensión arterial.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) se manifiesta cuando se genera un desequilibrio entre el flujo sanguíneo y la resistencia periférica; esto se debe a que no se da la interacción del flujo sanguíneo (el cual depende de los latidos cardiacos) con el volumen de sangre circulante (controlado por la función renal). (Gamboa y Rospigliosi, 2010, pp. 46-47).

Según Morales *et al*, (2015) la hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular que más muertes provoca. El control de la HTA podría reducir en un 40% el riesgo de ictus y en un 15% el riesgo de infarto agudo de miocardio, ya que se habla que cerca de 7,5 millones de fallecimientos al año sucede por causa de esta enfermedad. (pp. 172-173).

Se considera uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, debido a que existen algunos factores; como por ejemplo: falta de adherencia al tratamiento, inercia médica, inadecuada competencia de los profesionales de la salud en el manejo de la hipertensión, problemas de disponibilidad de algunos medicamentos antihipertensivos y la insuficiente utilización de la terapia combinada. En otras palabras, se puede decir que estos factores provocan que muchos de los pacientes hipertensos no se encuentren controlados. (Morales *et al*. 2015, pp. 172-173).

El Dr. Parra, (2003) considera que existe hipertensión arterial cuando se encuentran cifras tensionales de 140/90 mmHg o superiores. Estas cifras deben ser obtenidas en tomas consecutivas con un intervalo de 6 horas, en las siguientes condiciones: después de permanecer en un ambiente tranquilo; sentada durante 5 minutos, sin fumar o ingerir café al menos 30 minutos antes, en pacientes con 18 años o más. (p. 10).

Embarazo

El embarazo es un proceso en el que ocurren numerosos cambios físicos, hormonales y emocionales en el organismo de la mujer. Al igual que cualquier otra condición humana, los cambios traen además añadidos riesgos de desarrollar numerosas patologías. Estos pueden variar desde molestias leves, como las emesis propias del inicio del embarazo, hasta situaciones que corresponden a una verdadera emergencia que pone en peligro inmediato la vida de la mujer y el feto. (Zúñiga, 2011, p. 1).

Trastornos hipertensivos de la Gestación

Los trastornos hipertensivos afectan a aproximadamente entre el 5 y el 10% de todas las mujeres gestantes y son la complicación médica más común en el embarazo. Siguen siendo la segunda causa de mortalidad materna en todo el mundo, a pesar de los avances en medicina obstétrica; asimismo, son una causa importante de morbilidad para la madre y el niño. (Rosas, *et al.*, 2016, p. 92).

Es muy importante reconocer los síntomas y llevar a cabo un control adecuado de la presión arterial en estas pacientes, ya que si no se logra estabilizarlas a tiempo se complica mucho su salud y puede provocar consecuencias mortales. Se debe tener en cuenta que en la actualidad muchas mujeres comienzan a planear sus embarazos a edades avanzadas, esto por distintas razones; por ejemplo, se vuelven una prioridad el trabajo, las carreras universitarias, entre otras circunstancias, lo cual provoca que exista mayor riesgo de adquirir enfermedades como hipertensión o diabetes, y por lo tanto se complica la gestación.

Por su parte, la frecuencia con la que se dan los trastornos hipertensivos en el embarazo y la tasa de mortalidad que estos tienen, varían de acuerdo con las condiciones

económicas y sociales de la población. La disponibilidad de acceso con que cuentan estas para asistir a los servicios profesionales de atención de la salud es otro factor por el cual estos parámetros pudieran variar.

Al mismo tiempo, según lo reportado por el Sistema Nacional de Salud Mexicano, en el año 2000 hubo 466 defunciones por estos trastornos durante la gestación, lo que implicó un 35,17% de las causas de mortalidad materna. En estudios realizados anteriormente, se mencionan estadísticas que registran valores entre 12 y 22%, cifras similares al resto de países del mundo, siendo que la pre-eclampsia/eclampsia origina el 70% de los estados hipertensivos y el 30% corresponde a pacientes con hipertensión crónica pre-existente durante el embarazo. (Rodríguez y Umaña, 2013, p. 16).

En Estados Unidos, según estudios realizados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, las enfermedades hipertensivas ocurren en 12 al 22% de los embarazos y provocan 17.6% de las muertes maternas. De acuerdo con el Grupo Nacional de Trabajo en el Programa de Educación de Hipertensión Arterial, dichas enfermedades provocan casi 15% de la mortalidad perinatal. (Rodríguez y Umaña, 2013, p. 16).

Finalmente, lo mencionado anteriormente evidencia un gran contraste con el estudio mexicano en cuanto a mortalidad materna que es aproximadamente el doble; posiblemente esto asociado a las condiciones socioeconómicas de la población y a la disponibilidad de los servicios profesionales de atención de la salud.

Clasificación de los Trastornos Hipertensivos de la Gestación.

En lo que respecta a la clasificación, debe tenerse en cuenta que la hipertensión puede estar presente antes del embarazo, pero también cabe la posibilidad de que sea diagnosticada por primera vez durante este. La hipertensión puede hacerse evidente durante el trabajo de parto o en el post-parto; por tal razón es de suma importancia distinguir los desórdenes hipertensivos que se manifiestan antes del embarazo, de los propios del embarazo, teniendo especial cuidado con la pre-eclampsia. (Toruño y Vallecillo, 2015, p. 9).

De acuerdo con lo descrito por el señor Gutiérrez (2008), la hipertensión arterial que afecta a la mujer embarazada puede clasificarse en trastornos pregestacionales y

gestacionales, aunque existen diferentes clasificaciones. En términos generales se puede decir que la enfermedad se puede presentar antes de que la mujer quede embarazada o más bien puede ser que esta se desencadene como consecuencia del embarazo. (p. 17).

Hipertensión en el embarazo.

Es la presencia de presión diastólica >110 mmHg en alguna ocasión o una presión diastólica >90 mmHg en dos o más ocasiones. (Rodríguez y Umaña, 2013, p. 17).

Hipertensión Gestacional.

Se habla de hipertensión gestacional cuando se realiza un control de presión arterial y se detectan valores iguales o mayores a 140/90 mmHg en dos tomas separadas por 4 horas y se descubre por primera vez después de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico es confirmado si la tensión arterial retorna a valores normales dentro de las 6 semanas posteriores al parto. (Toruño y Vallecillo, 2015, p. 10).

Hipertensión crónica en el embarazo.

Rodríguez y Umaña (2013) señalan que como existen cambios fisiológicos en el embarazo, antes de las 20 semanas de gestación, debería existir presión baja (hipotensión), al igual que si se tiene el antecedente de hipertensión por primera vez antes de este período. Lo que pasa en este tipo de hipertensión es que esto no sucede; por el contrario lo que se da es una coexistencia de hipertensión por primera vez antes de las 20 semanas. (p. 17).

Hipertensión transitoria.

Es una condición clínicamente benigna que se caracteriza por HTA aislada, lo que significa que no siempre pasa, y se da al final de la gestación (puerperio), y antes de los 12 primeros días después del parto regresa a valores normales; su importancia radica en que cuesta mucho diferenciarla de una pre-eclampsia. (Velázquez, M., Guevara, H., Prieto, A., Rojas, J. y Guerrero, A., 2013, p. 338).

Pre-eclampsia.

Velásquez (2010), describe la pre-eclampsia como un síndrome que se caracteriza por hallazgos clínicos, que incluyen: hipertensión, proteinuria, entre otros, y de laboratorio. También se habla de un síndrome fetal que puede incluir: restricción del crecimiento intrauterino o alteraciones en el volumen del líquido amniótico. (p. 4).

La patogenia de la enfermedad sigue siendo desconocida. Debido a que el trastorno es heterogéneo, esta puede variar en mujeres con factores de riesgo diferentes. Algunos de los mecanismos propuestos son la diferenciación del trofoblasto, la invasión placentaria, disfunción endotelial, mala adaptación inmunitaria a los antígenos paternos, y una exagerada respuesta inflamatoria sistémica. (Velásquez, 2010, p. 4).

De igual manera, García *et al.* (2011) definieron la pre-eclampsia como síndrome que se distingue por la coexistencia de vasoespasmo que disminuye la perfusión sistémica y la activación de los sistemas de coagulación; aparece después de la vigésima semana de embarazo o en el posparto. (p. 191).

Podrá subclasificarse en:

Pre-eclampsia moderada: detección de valores de tensión arterial diastólica iguales o mayores a 90 mmHg pero menores de 110 mmHg, en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas. Considerar también cuando la tensión arterial media (TAM) se encuentra entre 106 a 125 mmHg. Con proteinuria hasta dos cruces en cinta reactiva o 300 mg/dl en dos tomas consecutivas con intervalos de 4 horas o 3 gramos por litro en orina de 24 horas. (Toruño y Vallecillo, 2015, p. 10).

Pre-eclampsia grave: detección de cifra tensional diastólica igual o mayor a 110 mmHg en dos ocasiones con intervalo de cuatro horas (considerar también cuando la tensión arterial media es mayor o igual que 126 mmHg) o aún con valores tensionales menores, pero asociados a uno o más de los siguientes eventos clínicos o de laboratorio (indicativos de daño endotelial en órgano blanco): proteinuria (>5g/24 horas), alteraciones hepáticas, alteraciones hematológicas, alteraciones de función renal, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, cianosis.

Eclampsia.

La presentación más frecuente es previa al parto y se refiere al desarrollo de convulsiones generalizadas y/o coma, en una mujer embarazada con pre-eclampsia en ausencia de otras causas. Puede presentarse durante y después del parto, habiéndose reportado casos hasta 8 semanas posteriores. Puede presentarse con diagnóstico previo de PE o sin él. (Soli, 2013, p. 3).

Síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia).

Es una grave complicación que se caracteriza por presentar trombocitopenia que progresa con el tiempo en cuadros severos de hipertensión en el embarazo; también existe presencia de hemólisis y disfunción hepática. (Toruño y Vallecillo, 2015, p. 12).

Epidemiología de la pre-eclampsia y eclampsia

La pre-eclampsia y eclampsia forman parte de los trastornos hipertensivos del embarazo; se diferencian en la repercusión que tienen sobre la salud materna y fetal, y en las estrategias para su atención específica. La pre-eclampsia es considerada la “enfermedad de las teorías”, debido a que se desconoce su causa, a pesar de que se han propuesto muchas hipótesis sobre cuáles son las vías fisiopatológicas involucradas.

Desde el punto de vista epidemiológico, se considera un síndrome o enfermedad de carácter multisistémico que complica de 2 a 8% de los embarazos que ocurren en países industrializados y hasta un 10% en los países en desarrollo. La OMS estima que existen anualmente más de 166 mil muertes por pre-eclampsia, y debido a esto se dice que constituye una de las principales causas de muerte materna de causa obstétrica, siendo responsable de una alta morbi-mortalidad fetal. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

Según los autores Vargas, Acosta y Moreno (2012), a nivel mundial, la incidencia de pre-eclampsia oscila entre 2-10% de los embarazos, la cual es precursor de la eclampsia y varía en todo el mundo. La OMS estima que la incidencia de pre-eclampsia es 7 veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8 y 0,4% de los nacidos vivos

respectivamente).

Recientemente, una publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) atribuyó a los trastornos hipertensivos del embarazo la mayor parte de las muertes maternas que ocurren en América Latina y el Caribe, dando una cifra global de 25.7% del total. Su incidencia varía entre el 5-10% de los embarazos, pero la mortalidad materna es de 5 a 9 veces mayor en los países en vías de desarrollo. En Latinoamérica, la morbilidad perinatal es del 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33%. En México es la primera causa de muerte materna. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

La incidencia aumenta ante la coexistencia de diversos factores: es 5 a 6 veces más frecuente en primigestas, complica 15-30% de los embarazos gemelares, al 30% de los embarazos en pacientes diabéticas, y al 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión crónica y 25% de las que tienen neuropatía crónica. Se ha estimado que entre un 15 y un 25% de las pacientes con hipertensión gestacional evolucionan a pre-eclampsia. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

En otra investigación se habla sobre la incidencia que presenta la pre-eclampsia, la cual ronda el 5% y se asocia a edades extremas por dos motivos: en las jóvenes por ser nulíparas y en las mayores de 35 años por mayor frecuencia de hipertensión crónica. Los múltiples fetos, vivir en altitud elevada, etnia afroestadounidense, obesidad, pre-eclampsia previa, historia familiar de pre-eclampsia, patologías crónicas como Diabetes Mellitus tipo I, hipertensión, enfermedad renal y trombofilias también se consideran factores de riesgo. (Guzmán y Morales, 2010, p. 4).

En su presentación clínica, la distinción entre leve y severa es arbitraria y tiene una única finalidad que es describir el espectro de una enfermedad que en su historia natural puede evolucionar rápidamente de una forma a otra. Un 25% de los casos de pre-eclampsia se presenta en el momento del parto, sin factores predictivos previos. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

Por su parte, la eclampsia es una de las complicaciones más graves de la pre-eclampsia severa, por su asociación con la mortalidad materna junto con el síndrome de HELLP, accidente vascular encefálico, rotura hepática y la coagulación intravascular diseminada. En

conjunto, la pre-eclampsia/eclampsia es la causa principal de las defunciones maternas en México.

La incidencia de eclampsia en los países desarrollados de Norteamérica y Europa es similar y se estima alrededor de 5 a 7 casos por cada 10000 partos, mientras que en países en desarrollo es variable, oscilando entre un caso por cada 100 embarazos a uno por cada 1700 embarazos. Las tasas de los países africanos como Sudáfrica, Egipto, Tanzania y Etiopía varían de 1,8 a 7,1% y en Nigeria, la prevalencia oscila entre 2 a 16,7%. (Vargas, Acosta y Moreno, 2012, p. 472).

Revisiones sistemáticas recientes han obtenido resultados que relacionan la pre-eclampsia con la edad, ya que a mayor edad existe riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Entre las repercusiones perinatales más importantes de la pre-eclampsia/eclampsia están: el nacimiento pre término (19%) y la restricción del crecimiento intrauterino (12%), que se asocian con aumento del riesgo de muerte fetal y neonatal, retraso del desarrollo cerebral, y con enfermedades crónicas en la infancia. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

Según el Dr. Bullio (2014), la pre-eclampsia constituye una de las causas más importantes de morbilidad materna y fetal a nivel mundial. Afecta entre 6-8% de todos los embarazos, resultando en una mortalidad perinatal cercana al 10%. Es difícil tener una incidencia exacta debido a varios factores, como que los criterios definitorios varían según los autores, y a que en ocasiones pacientes con HTA crónica se controlan tardíamente por lo que pueden ser clasificados erróneamente cuando presentan proteinurias que podrían provenir de nefropatía hipertensiva ya asociada. (p. 47).

Una revisión que se realizó en el Hospital de Ginecoobstetricia, del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, mostró que la pre-eclampsia/eclampsia estuvo relacionada con 2 de cada 3 de las muertes neonatales tempranas que ocurrieron, casi todas por inmadurez o prematuridad. (Acosta, 2012, pp. 11-13).

En relación con esta última revisión, se observa que en los países desarrollados el mayor peso de esta enfermedad recae sobre los neonatos, debido a que el parto debe ser prematuro para preservar la salud de la madre. Aun así, se estima que anualmente se producen

más de 60000 muertes a nivel mundial asociadas a esta enfermedad, sobre todo en los países subdesarrollados. Así mismo, diversos estudios demuestran que los trastornos hipertensivos del embarazo explican hasta un 28,1% de las causas de admisión a la unidad de cuidados intensivos en los Estados Unidos y hasta el 40% de todas las muertes maternas. (Bullio, 2014, p. 47).

La incidencia de eclampsia ha disminuido por mejoras en el cuidado médico y no por un cambio en la historia natural de la enfermedad. Actualmente afecta aproximadamente a un 2% de las pacientes con pre-eclampsia y hasta en una tercera parte puede ocurrir postparto. En este momento, la pre-eclampsia no se puede prevenir y el parto sigue siendo el único tratamiento definitivo. (Bullio, 2014, p. 47).

En otro artículo publicado por los autores Ming y Gin (2017), se expresa que la pre-eclampsia complica el 2-10% de los embarazos en todo el mundo. En el Reino Unido, la mortalidad materna atribuida a la pre-eclampsia en 2006-2008 fue de 0,83 por cada 100000 partos. A pesar de la disminución de mortalidad materna por pre-eclampsia y complicaciones relacionadas en los países desarrollados durante las últimas 2 décadas, los trastornos hipertensivos siguen siendo una de las tres principales causas de muerte materna. (p. 677).

En los países desarrollados, la eclampsia complica 2-3 casos por 10000 partos con mortalidad inferior al 1%. La incidencia de esta y la mortalidad materna son más elevadas en los países en desarrollo. Esto puede estar relacionado con una mala atención prenatal y la falta de conocimiento especializado y de recursos sanitarios. (Ming y Gin, 2017, p. 677).

Factores de riesgo de la pre-eclampsia

Las investigaciones realizadas, en este campo, revelan ciertos aspectos importantes en cuanto a la determinación de los factores de riesgo asociados a la enfermedad, permitiendo la identificación temprana de casos de pre-eclampsia.

Aunque existe una mejor comprensión sobre la fisiopatología de la enfermedad, y pese a que varios grupos de trabajo han hecho grandes esfuerzos, aún no se ha podido definir la pre-eclampsia, ni teórica, ni operacionalmente. Sin embargo, entre esta diversidad de factores se ha reportado que la pre-eclampsia se asocia con un antecedente previo, un índice de masa

corporal elevado, antecedente familiar de hipertensión, falta de control prenatal, la primiparidad, la primipaternidad y el cambio de pareja.

Un estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional 2 de Mayo (Perú), reveló que la pre-eclampsia se asociaba con una edad de 35 años o más, historia previa de pre-eclampsia y obesidad. Ahora bien, estudios realizados en otros lugares han demostrado que los valores elevados de transaminasas y de uricemia, y valores disminuidos de plaquetas, se asocian con la presencia y severidad de la enfermedad. (Morales, 2010, p. 1).

Según Bullio (2014), para efectos prácticos, los factores de riesgo se pueden dividir en diferentes categorías:

- Factores genéticos: historia personal o familiar, raza negra

La historia familiar incluye no solo el hecho de que la madre o las hermanas de la paciente hayan presentado anteriormente pre-eclampsia, sino que también se aumenta el riesgo si su compañero fue producto de un embarazo que cursó con esta patología, o si su compañero haya engendrado tiempo antes otro bebé con una mujer diferente y cuyo embarazo también cursara con la enfermedad. La raza negra aumenta también el riesgo, posiblemente debido a que este grupo étnico muestra un aumento en la incidencia de hipertensión arterial. (pp. 48-50).

- Disfunción endotelial preexistente: infección materna, nefropatía crónica, hipertensión arterial crónica, obesidad, resistencia a la insulina, trombofilias

La infección materna puede aumentar el riesgo de pre-eclampsia al asociarla con otros factores como son el estrés oxidativo y la inflamación. Los demás factores mencionados se pueden vincular con diversos grados de disfunción endotelial; esta puede explicar todas las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio encontrados en esta enfermedad. (Bullio, 2014, pp. 48-50).

- Invasión placentaria mediada inmunológicamente: nuliparidad, edad >40 años, primipaternidad, embarazo múltiple, utilización de métodos de barrera, embarazo logrado por fecundación in vitro.

La mayoría de pacientes con pre-eclampsia corresponden a pacientes que nunca han quedado embarazadas (nulíparas) jóvenes; sin embargo, cuando se compara a las pacientes mayores con las jóvenes, las mayores tienen más riesgo de pre-eclampsia, esto posiblemente debido a una mayor incidencia de obesidad. Además, algunos autores defienden que la existencia de un nuevo compañero en las pacientes multíparas aumenta el riesgo de pre-eclampsia. Se supone que tras 10 años entre un embarazo y otro el riesgo de pre-eclampsia de una multípara iguala al de una nulípara. (Bullio, 2014, pp. 48-50).

Como resultado de una publicación realizada en la *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, por parte del Dr. Mora (2012, p.194), se puede observar que él habla sobre los factores de riesgo implicados en la pre-eclampsia, los cuales se detallan a continuación:

- Edad menos de 20 años o mayores de 35 años.
- Embarazo múltiple.
- Pre-eclampsia en embarazo anterior.
- Hipertensión arterial crónica.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad tiroidea.
- Enfermedad renal.
- Síndrome antifosfolípídico.
- Historia familiar de pre-eclampsia.

Los factores asociados con el aumento del riesgo materno incluyen: el inicio de la gestación o menos de 32 semanas, mayor edad materna y la paridad, hipertensión o complicaciones médicas pre-existentes, ascendencia afrocaribeña, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, pruebas de laboratorio anormales, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, aumento de la creatinina sérica y aumento del ácido úrico sérico. (Ming y Gin, 2017, p. 677).

El Doctor Villanueva y la Doctora Collado (2007) expresan en un artículo que, dentro de los factores que incrementan el riesgo de padecer pre-eclampsia se han identificado los siguientes: primigestación, edades maternas extremas, exposición limitada al esperma de la misma pareja, pareja masculina con antecedente de pre-eclampsia en un embarazo con otra mujer, gestación multifetal, enfermedad trofoblástica gestacional, antecedente de pre-eclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal, Diabetes Mellitus pregestacional,

trombofilias, obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos, procesos infecciosos y el antecedente personal materno de restricción en el crecimiento intrauterino. (pp. 57-58).

Fisiopatología de la pre-eclampsia

Se han desarrollado varias teorías que tratan de explicar el origen de los trastornos hipertensivos del embarazo y se acepta hoy en día que son multifactoriales, donde factores vasoactivos celulares y séricos desempeñan un papel muy importante.

En la pre-eclampsia, por factores genéticos y/o inmunológicos, existe falla de la invasión trofoblástica a las paredes de arterias espirales durante la placentación. Se modifica la musculatura arterial a material fibrinoide, la luz arterial esta disminuida; hay aterosclerosis aguda, con agregación de fibrina, plaquetas y macrófagos cargados de lípidos, trombosis e infartos, lo cual puede bloquear las arterias. Por lo tanto, la perfusión placentaria disminuye hasta 50%, con menor flujo al feto, desnutrición crónica y retardo de crecimiento intrauterino. (Avena, Joerin, Dozдор y Brés, 2007, p. 21).

La fisiología del endotelio se altera, con disminución de sus sustancias relajantes (prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico), aumento de las sustancias contractivas (aniones superóxidos, peróxidos lipídicos, tromboxano A_2 (TxA_2) y endotelina 1) y modificaciones de las prostaglandinas vasodilatadoras (PGI_2 , PGE_2) y vasoconstrictoras ($PGF_2\alpha$, Tromboxano A_2). La PGI_2 es un mediador relevante del flujo sanguíneo feto placentario, teniendo su deficiencia un rol importante en la pre-eclampsia. (Avena, Joerin, Dozдор y Brés, 2007, p. 21).

La fisiopatología de la pre-eclampsia es compleja; comienza con alteraciones en la perfusión placentaria, que lleva a hipoperfusión y a la isquemia placentaria, sostienen algunos autores, con un rol central del sistema renina-angiotensina. Luego, la liberación de factores solubles determina un estado de disfunción endotelial, que es la característica más sobresaliente de esta enfermedad. El segundo estadio comprende el desarrollo del síndrome materno, asociado a una exagerada activación endotelial y a un estado hiperinflamatorio, que lleva al desarrollo de una enfermedad multiorgánica en la PE severa. (Soli, 2013, p. 3).

Desde una perspectiva fisiopatológica, la pre-eclampsia se caracteriza por una invasión anormalmente superficial del citotrofoblasto en las arterias espirales durante la

placentación, lo que da como resultado la conservación del tejido musculoelástico de estas arterias y su capacidad de respuesta a diferentes agentes vasopresores. (Villanueva y Collado, 2007, p. 58).

Guzmán y Morales (2010), hablan de la pre-eclampsia/eclampsia como un síndrome, el cual se entiende como un conjunto de signos y síntomas. Sin la llegada del parto los cambios que se presentan terminan en afección de órganos múltiples. Esta falla puede ser poco detectable o, por el contrario, total desastroso deterioro fisiopatológico, poniendo en un riesgo letal a la unidad materno-feto-placentario. La consecuencia del vasoespasmo, la disfunción endotelial y la isquemia afectan sistemas; para efectos de estudio estos se ven por aparte pero como el síndrome en sí se superponen unos a otros. (p. 6).

Otro hallazgo central en este síndrome es la disfunción endotelial: se ha evidenciado un estado de estrés oxidativo, la disminución en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, un aumento en las concentraciones de homocisteína circulante, dislipidemia, una amplificación de la actividad simpática, así como una mayor expresión de marcadores de daño endotelial. Existe además, elevación de las resistencias vasculares sistémicas, activación de la cascada de la coagulación e incremento de la agregación plaquetaria. (Villanueva y Collado, 2007, p. 58).

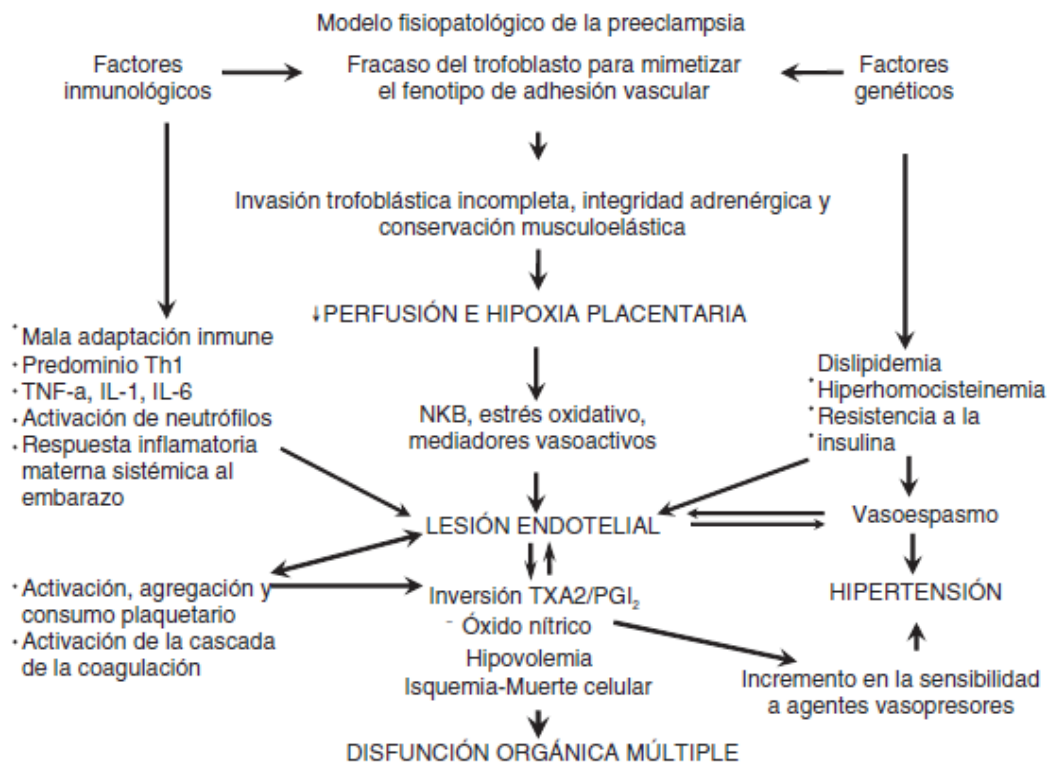
La pre-eclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP son síndromes complejos con una variedad en la severidad de los síntomas clínicos y edad gestacional de inicio. La fisiopatología es compleja y ha estado sujeta a investigación por décadas; no solo depende de las condiciones que ocurren alrededor del momento de la concepción del feto, sino también de la pareja-susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos. (González, Martínez, García y Sandoval, 2015, pp. 118-119).

Hay varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de pre-eclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. (González, Martínez, García y Sandoval, 2015, pp. 118-119).

El resultado es: insuficiente función placentaria combinado con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial generalizada, activación de leucocitos, del complemento y aglutinación. (González, Martínez, García y Sandoval, 2015, pp. 118-119).

También se considera a la pre-eclampsia como un síndrome inflamatorio sistémico y un síndrome metabólico, debido a que comparte aspectos fisiopatológicos y morfológicos a nivel vascular con la aterosclerosis prematura y la enfermedad arterial coronaria. (Villanueva y Collado, 2007, p. 58).

Figura 1. Modelo Fisiopatológico de la Pre-eclampsia



Fuente: Villanueva, L. y Collado, S. (2007).

De la figura 1 se obtiene información importante sobre las posibles teorías que existen para explicar la fisiopatología de la enfermedad. Según el autor, la invasión incompleta del trofoblasto se ha constituido en un punto de confluencia entre las diversas teorías que pretenden explicar su etiopatogenia.

El sustrato genético y las alteraciones inmunológicas participan en la formación de un síndrome inflamatorio y metabólico caracterizado por lesión endotelial como centro fisiopatológico que se evidencia clínicamente en la forma de hipertensión, proteinuria, alteraciones de la coagulación e hipoperfusión tisular generalizada, que puede conducir finalmente a la disfunción orgánica múltiple y eventualmente a la muerte materna y/o perinatal. (Villanueva y Collado, 2007, p. 58).

Fisiopatología de la eclampsia

La fisiopatología de la eclampsia también es compleja; se la relaciona con una alteración en la autorregulación del flujo cerebral en respuesta al aumento de la presión sistémica con hiperperfusión, daño endotelial y edema cerebral. De manera característica es afectada la circulación posterior. (Soli, 2013, p. 3).

Manifestaciones Clínicas de la Pre-eclampsia

Las doctoras Avena, Joerin, Dozdor y Brés (2007) expresan en un artículo publicado en una revista de Posgrado de Medicina que, dentro del cuadro clínico de la pre-eclampsia la primera manifestación de la enfermedad es la elevación de las cifras tensionales, que generalmente es asintomática y es investigada en el control prenatal. (pp. 21-22).

La proteinuria es considerada patológica cuando la concentración de proteínas es mayor a 300mg en orina de 24 horas. La magnitud de la proteinuria reviste especial importancia para evaluar severidad y progresión de la pre-eclampsia. (Avena, Joerin, Dozdor y Brés, 2007, pp. 21-22).

El edema puede expresarse en forma precoz, por un aumento de peso exagerado. La retención hidrosalina en cara, manos y región lumbosacra se instala tardíamente. Esto es apreciado al observar la depresión que deja la presión del dedo sobre la cara interna de la tibia o del tobillo. El edema es la expresión del encharcamiento del espacio intersticial: consecutivamente aparece oliguria mantenida. (Avena, Joerin, Dozdor y Brés, 2007, pp. 21-22).

Cuando se presenta elevación de la presión arterial durante el embarazo, aun cuando no exista presencia de proteinuria, si se acompaña de cefaleas, visión borrosa, dolor

abdominal o alteraciones en las pruebas de laboratorio, se debe considerar como muy probable la pre-eclampsia. (Avena, Joerin, Dozdor y Brés, 2007, pp. 21-22).

El Dr. Bullio (2014) expresa que la pre-eclampsia puede cursar desde un cuadro clínico sin daño a órgano blanco, hasta la presencia de anomalías que amenazan la vida materna y fetal. Todas las manifestaciones clínicas de la pre-eclampsia son representativas de la disfunción endotelial existente en todos los tejidos y órganos. (p. 50).

Complicaciones de la pre-eclampsia

Una complicación grave y poco frecuente es la eclampsia, una forma de encefalopatía hipertensiva que se define como convulsiones tónico-clónicas (gran mal) que ocurren en asociación con las características de dicha enfermedad. Las tres principales causas de muerte materna en pre-eclampsia son la hemorragia cerebral, seguida del Síndrome de HELLP y la coagulación intravascular diseminada. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Otras complicaciones sistémicas incluyen el deterioro de la función renal en forma de reducción del aclaramiento del ácido úrico e hipofiltración glomerular. Un aumento de ácido úrico en plasma es una señal temprana de la pre-eclampsia, pero no siempre se demuestra, lo que refleja la heterogeneidad de la enfermedad. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Entre las principales complicaciones maternas de la pre-eclampsia severa se encuentran el Síndrome de HELLP, la coagulación intravascular diseminada, el edema agudo pulmonar cardiogénico, la insuficiencia renal aguda, el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, la insuficiencia hepática o la hemorragia, la eclampsia, el accidente vascular cerebral, el edema cerebral y la insuficiencia cardíaca. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 572).

Complicaciones de la eclampsia

Los riesgos asociados a las convulsiones son la hipoxia severa por las recurrencias, el trauma materno y la neumonía por aspiración. Durante o inmediatamente después del episodio convulsivo deben instalarse medidas de apoyo para evitar lesiones maternas graves y

aspiración: proteger la lengua, minimizar el riesgo de aspiración, mantener la vía aérea permeable y administrar oxígeno. (Villanueva y Collado, 2007, p. 61).

Tratamiento de la pre-eclampsia

El tratamiento farmacológico consiste en suministrarles medicamentos a los pacientes para tratar alguna patología, siempre con el fin de mejorar su calidad de vida. Depende de muchos factores, como por ejemplo, la edad del paciente, el síntoma a tratar, si tiene alguna condición especial (embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, lactancia, niños, adultos mayores), ya que muchas veces en estos casos se necesita hacer reajuste de dosis o utilizar medicamentos que tengan ciertas características, y así evitar complicaciones derivadas de la enfermedad que ya padecen.

De acuerdo con lo descrito por el Dr. Fonseca (2013), el manejo de la pre-eclampsia depende de la severidad y de la edad gestacional en la cual se hace aparente. Ciertas observaciones durante las últimas décadas han hecho énfasis en la importancia que tiene el daño celular del endotelio y la falla de muchos órganos como partes integrales del síndrome de pre-eclampsia. (pp. 149-151).

En el pasado, todos los embarazos con pre-eclampsia severa se interrumpían sin demora, mientras que durante los últimos 20 años se ha postulado un abordaje diferente para estas pacientes, el cual se ha denominado como manejo conservador o “expectante”, con el objetivo de mejorar el desenlace neonatal sin comprometer la seguridad de la madre. Este manejo incluye la monitorización diaria e intrahospitalaria, con la administración o no de medicamentos para el control de la hipertensión arterial. (Fonseca, 2013, pp. 149-151).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos evaluó el diagnóstico y tratamiento de la pre-eclampsia y eclampsia cuando la mujer está lejos de terminar su embarazo; el estudio indicó que este se cumple mejor en una unidad de cuidados terciarios o en la consulta con un ginecoobstetra con capacitación, experiencia y competencia demostradas en el tratamiento de embarazos de alto riesgo. Se debe mantener vigilancia fetal y evaluación por laboratorio diariamente, dependiendo de la gravedad y progresión de la enfermedad. (Rodríguez y Umaña, 2013, pp. 24-25).

Con respecto al tratamiento farmacológico, se administran esteroides vía parenteral para maduración pulmonar fetal, como por ejemplo:

- *Betametasona: 1 dosis (12mg) vía intramuscular (IM) cada 12 horas
- *Dexametasona: (6 mg) vía IM cada 12 horas por 4 dosis
- *Sulfato de magnesio: dosis de carga de 6g diluidos en 100 cc por 15-20 minutos, seguidos de 2g cada hora en infusión endovenosa como dosis de mantenimiento
- *Antihipertensivos por vía endovenosa u oral (si la tensión arterial diastólica es 110mmHg) y solución de Ringer lactato con dextrosa al 5% (a razón de 100-125 cm^3 /hora). (Rodríguez y Umaña, 2013, pp. 24-25).

De acuerdo con lo descrito anteriormente, es conveniente definir qué es una vía de administración parenteral y hacer la relación entre esta y las vías antes mencionadas: vía intramuscular y vía endovenosa, para entender de qué se trata cada una y por qué son las utilizadas en este caso.

La vía parenteral tiene una disponibilidad por lo general más rápida, extensa y predecible cuando el fármaco se administra por medio de una inyección. De esta manera es posible administrar la dosis efectiva con mayor precisión. En el caso de una urgencia y cuando el paciente se encuentra inconsciente, no coopera o no puede retener nada por vía oral, el tratamiento parenteral se convierte en una necesidad. (Brunton, Lazo y Parker, 2007, p. 6).

De hecho, al estar las pacientes hospitalizadas se necesita utilizar vías de administración para los medicamentos que sean rápidas y efectivas, porque se corre el riesgo de que la mujer sufra convulsiones y se empeore su estado y el del bebé, y el fin principal por el cual se administran es garantizar la vida de ambos.

Las formas principales de aplicación parenteral son intravenosas, subcutáneas e intramusculares. La vía intramuscular (IM) se aplica sobre las regiones glútea y deltoidea; el líquido se dispersa entre las fibras musculares del tejido conectivo. La absorción es más rápida y regular que con la vía subcutánea y, además, produce menos dolor. Resulta especialmente útil para fármacos que se absorben mal o que se degradan por vía oral, y para aquellos que tienen un metabolismo hepático muy importante. El flujo y la vascularización condicionan la velocidad de absorción. (Lorenzo et al., 2008, p. 23).

La inyección intravenosa de fármacos en solución acuosa evita los factores relevantes que intervienen en la absorción, debido a que en la sangre venosa la biodisponibilidad es completa y rápida. Asimismo, la llegada del producto a los tejidos se hace de manera controlada y con una exactitud que no es posible si se utilizan otras vías. Solo por esta vía pueden administrarse algunas soluciones irritantes, porque el fármaco, si se inyecta despacio, se diluye en gran medida en la sangre. (Brunton, Lazo y Parker, 2007, p. 6).

Existen circunstancias terapéuticas en las que conviene administrar el fármaco por medio de un bolo y en otros casos el fármaco se debe administrar con mayor lentitud, como los que se aplican diluidos por vía intravenosa. Es importante siempre vigilar la respuesta del paciente, ya que cuando se inyecta el medicamento no hay marcha atrás. (Brunton, Lazo y Parker, 2007, p. 6).

Ahora bien, según Ming y Gin (2017), si se evitan las complicaciones, la enfermedad normalmente se resuelve completamente después del parto. La transferencia de la madre a un centro terciario antes del parto debe considerarse si no se dispone de una unidad neonatal de tercer nivel. La admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos antes del parto puede ser apropiada en casos graves, o cuando la sala de parto carece de la experiencia o el equipo para el monitoreo intensivo. (p. 679).

Debido a que la prematuridad es una causa importante de morbilidad neonatal, el manejo expectante de pacientes selectas con pre-eclampsia severa <34 semanas de gestación para prolongar el embarazo puede mejorar los resultados. Esto requiere la colaboración con obstetras y el equilibrio cuidadoso de los riesgos maternos y perinatales. En todos los casos, el beneficio materno debe superar el beneficio del feto. (Ming y Gin, 2017, p. 679).

Anestesia y analgesia.

El recuento de plaquetas y los ensayos de coagulación se deben verificar antes de la anestesia regional. La analgesia epidural en el parto reduce las fluctuaciones de la presión arterial y mejora el flujo sanguíneo placentario. Para el parto por cesárea, el uso de anestesia epidural o espinal evita los riesgos de aspiración, intubación difícil por edema de las vías respiratorias, respuesta hipertensiva exagerada a la intubación y sensibilidad inducida por magnesio. (Ming y Gin, 2017, p. 682).

Si se requiere anestesia general, pueden ser necesarios tubos endotraqueales de menor tamaño. La respuesta a la intubación debe atenuarse con fármacos como fentanilo (2,5 µg/kg), alfentanilo (10 µg/kg), sulfato de magnesio (40 mg/kg), una combinación de alfentanilo (7,5µg/kg) con sulfato de magnesio (30 mg/kg) o remifentanil (1 µg/kg). De vez en cuando, la intubación despierta bajo anestesia tópica puede ser necesaria cuando hay obstrucción de las vías respiratorias. (Ming y Gin, 2017, p. 682).

Glucocorticoides en el embarazo.

Es imprescindible que se desarrollen adecuadamente los pulmones fetales, tanto funcional como estructuralmente, para que se produzca una rápida y exitosa adaptación del recién nacido al intercambio gaseoso propio de la vida fuera del útero. Si el pulmón fetal se desarrolla anatómica y fisiológicamente anormal, esto provocaría un insuficiente desarrollo de la función respiratoria del recién nacido, el cual constituye la principal causa de morbi-mortalidad neonatal.

La dexametasona es un agente antiinflamatorio, corticosteroide y glucocorticoide utilizado en la maduración pulmonar fetal en la mayoría de protocolos hospitalarios a nivel mundial. Este tratamiento debe utilizarse bajo prescripción y vigilancia médica y evitar extenderlo más tiempo del establecido. No debe utilizarse por vía intravenosa. La dosis recomendada para la maduración pulmonar es aplicar 4 dosis de 6mg por vía intramuscular, siempre que la paciente se encuentre con menos de 37 semanas de gestación. (Chacón, 2004, pp. 101-104).

Adicionalmente, las reacciones adversas se relacionan con la prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema endocrino y al equilibrio electrolítico. Las más frecuentes se presentan a dosis altas y cuando se administran por tiempos prolongados. Ocasionalmente puede generar osteoporosis, fragilidad ósea, hiperglucemia, polifagia, insuficiencia adrenocortical, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y úlcera gástrica. (Chacón, 2004, pp. 101-104).

Otras que se provocan raramente son: edema, hipertensión, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, amenorrea, sudoración, alteraciones neurológicas, pancreatitis aguda, tromboembolismo y miastenia. (Chacón, 2004, pp. 101-104).

Las interacciones más importantes se dan con salicilatos, al disminuir las concentraciones de salicilato, perdiendo su actividad; los antidiabéticos sufren inhibición del efecto hipoglicemiante por antagonismo de sus efectos sobre la glicemia. Los antiinflamatorios no esteroideos y el alcohol aumenta la incidencia de úlceras gastroduodenales. Los diuréticos eliminadores de potasio potencian la toxicidad con aumento de la hipokalemia, por efectos aditivos de ambos fármacos. (Chacón, 2004, pp. 101-104).

Complementación de calcio en la dieta.

En México, se habla sobre la complementación oral de por lo menos 1 g de calcio al día, ya que este mineral actúa en varios de los mecanismos fisiopatológicos (vasoconstricción, aumento de concentraciones de magnesio, estímulo en la liberación de renina, entre otros), y puede participar en la prevención de la pre-eclampsia y sus consecuencias. (Leis, Rodríguez y García, 2010, pp. 488-489).

Agentes antihipertensivos utilizados comúnmente.

El objetivo de la terapia antihipertensiva es prevenir las complicaciones maternas (hemorragia intracerebral, insuficiencia cardíaca y desprendimiento de placenta), manteniendo al mismo tiempo el flujo sanguíneo placentario. Es importante apreciar que la hipertensión es un marcador y no un factor de riesgo en la preeclampsia. Por lo tanto, aunque el control de la hipertensión reduce el riesgo de complicaciones, no mejora el proceso patológico subyacente. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

El tratamiento agudo está indicado cuando la presión arterial sistólica es mayor de 160 mmHg o la diastólica se encuentra entre 105-110 mmHg. La reducción de la presión sistólica es particularmente importante para la prevención de accidentes cerebrovasculares. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

Existen múltiples fármacos disponibles para disminuir de manera inmediata las cifras elevadas de hipertensión arterial en mujeres embarazadas. Las tres más usadas son el labetalol, la nifedipina e hidralazina. La nifedipina administrada vía oral apareció tiempo después y luego, de unos inconvenientes por la administración sublingual en pacientes no embarazadas, el medicamento ha ganado mucha popularidad en algunos centros. (Fonseca, 2013, p. 160).

Hidralazina vs Labetalol

En un estudio randomizado, realizado con 200 mujeres que presentaban hipertensión severa intraparto, se les asignó a recibir hidralazina IV vs Labetalol IV. La hidralazina causó más palpitations y taquicardia en forma significativa mientras que el labetalol se relacionó más con hipotensión y bradicardia. (Fonseca, 2013, p. 160).

Se realizó otro estudio en el cual se comparó la hidralazina IV con el labetalol para el control de la presión arterial en 60 mujeres periparto. En este caso el labetalol mostró una disminución en la presión arterial media, la cual llegó a niveles seguros en una forma más efectiva. (Fonseca, 2013, p. 160).

Hidralazina

Es el fármaco de elección en emergencias hipertensivas del embarazo. En la mayoría de los hospitales a nivel mundial, se administra por vía intravenosa siempre que la presión diastólica sea igual o mayor de 110mmHg. Por lo general se administra en dosis de 5 a 10mg en intervalos de 15 a 20 minutos hasta lograr una respuesta satisfactoria, la cual se define como una disminución de la presión diastólica de hasta 90 a 100mmHg, pero no menos para evitar comprometer la perfusión placentaria. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

Es un potente vasodilatador que actúa directamente sobre el músculo liso vascular. Es el agente más utilizado para controlar la hipertensión severa en la pre-eclampsia, mediante su administración en inyecciones en bolo cuando la presión arterial es igual o mayor a 110mmHg. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

Dentro de las reacciones adversas que presenta este fármaco se encuentran: taquicardia, palpitations, angina de pecho, cefalea grave, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. Ocasionalmente se presentan mareos, hipotensión ortostática, sofocos, edema, aumento de peso, conjuntivitis, lagrimeo, temblor, calambres musculares, congestión nasal, entumecimiento de las extremidades. Raramente provoca hepatotoxicidad, alteraciones sanguíneas, disuria, glomerulonefritis, estreñimiento, íleo paratítico, depresión y ansiedad. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

Este fármaco interacciona con betabloqueadores (metoprolol, oxprenolol, propranolol). El mecanismo de interacción se puede deber a que existe un aumento de la biodisponibilidad oral del betabloqueante con aumento de riesgo de toxicidad. También interacciona con indometacina, porque se da una disminución de la acción de la hidralazina. El diazóxido sufre una potenciación de su efecto y toxicidad al administrarse en conjunto con la hidralazina. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

La digoxina presenta posible inhibición de su efecto al aumentarse su aclaramiento renal. Este medicamento puede alterar el valor de algunas determinaciones analíticas: aumento en sangre de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y noradrenalina. (Chacón, 2004, pp. 98-101).

Nifedipina

El uso de este calcio antagonista ha aumentado, debido a su eficacia en el control de la hipertensión gestacional aguda. El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos recomienda la repetición de la dosis de 10mg cada 30 minutos, de ser necesario. Estudios randomizados que han comparado la nifedipina con el labetalol no han encontrado que alguno de los dos sea superior al otro. (Fonseca, 2013, p. 160).

De acuerdo con los autores Shi, Yang, Zhou y Wang (2016), en un artículo publicado, la nifedipina es un agente bloqueador de los canales de calcio y es una opción de tratamiento para la preeclampsia grave. Su capacidad para reducir la resistencia vascular y aumentar la producción de orina, aumentando el flujo sanguíneo renal e inhibiendo la liberación de la hormona antidiurética, hace que sea un fármaco apropiado para controlar la hipertensión en mujeres embarazadas.

No se informaron efectos adversos graves en el feto o la madre, siempre y cuando se pueda mantener un control eficaz de la presión arterial. Además, el uso de nifedipina en el tratamiento del parto prematuro del embarazo no se ha relacionado con el efecto perinatal adverso. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Existen tres formulaciones orales de nifedipina: (i) una cápsula de acción corta con efecto pico en 30 min, utilizada para la terapia de hipertensión grave; (ii) una tableta de acción prolongada con pico en cuestión de horas y utilizada para la terapia de hipertensión moderada

a grave y (iii) una formulación de liberación lenta, la cual libera el fármaco durante 24 h. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

La nifedipina de liberación inmediata se asocia con eventos isquémicos, ya que las dihidropiridinas producen un aumento reflejo en el tono simpático. Por lo tanto, no se usa durante el embarazo. La dosis oral recomendada de la tableta de acción prolongada es de 10-20 mg, 2-3 veces al día (dosis máxima: 180 mg/día). (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Al mismo tiempo, el labetalol es un fármaco antihipertensivo con propiedades de bloqueo alfa y beta, y se recomienda su uso para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo. En muchos países, la nifedipina, el labetalol y la hidralazina por vía intravenosa se han recomendado como la alternativa de primera línea para el embarazo con hipertensión grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Por otra parte, el estudio previo proporciona pruebas de que el labetalol intravenoso es adecuado como tratamiento de primera línea para emergencias hipertensivas del embarazo. Actualmente, la decisión de consumir fármacos depende de la experiencia del clínico o de su familiaridad con el agente. Además, la decisión es influenciada por el costo de la medicina, la comodidad y los efectos adversos. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Debido a la limitación de los datos, no hay evidencia confiable de que una droga es mejor que las otras. Aunque una serie de ensayos han comparado la hidralazina con labetalol o nifedipina, hay pocos estudios que comparen la nifedipina oral con el labetalol intravenoso para el control de la hipertensión en pacientes con preeclampsia grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Así mismo, en este artículo se habla sobre un estudio realizado para comparar la eficacia y la seguridad de la nifedipina oral con labetalol intravenoso en el embarazo con preeclampsia grave. Tanto la nifedipina como el labetalol son rápidamente eficaces, con el control efectivo de la presión arterial logrado en más del 90% de los casos dentro de cuatro dosis o dentro de los 80 minutos del tratamiento inicial. El intervalo de tiempo antes de una nueva crisis hipertensiva después de un control eficaz de la presión arterial fue similar en el

brazo de nifedipina oral con el brazo de labetalol intravenoso. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Todas las madres y bebés fueron dados de alta vivos después del parto. No se reportaron efectos adversos severos en la madre o en el feto, y la respuesta a los fármacos también fue similar en dos grupos de tratamiento. No hubo diferencia en el peso de nacimiento. Normalmente, el embarazo con hipertensión grave debe recibir un agente antihipertensivo para controlar su presión. Los riesgos maternos y fetales se reducen al disminuir la presión arterial utilizando este tipo de fármacos. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Una revisión sobre agentes para el tratamiento de la hipertensión grave en el embarazo concluyó que, hasta que se disponga de una mejor evidencia, la elección del agente antihipertensivo debería depender de la experiencia del clínico y la familiaridad que tenga este con un agente particular, y sobre los efectos adversos. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

En el presente estudio, los datos obtenidos mostraron que la nifedipina oral y el labetalol intravenoso son eficaces en el control de la hipertensión grave en pacientes con preeclampsia grave. El intervalo de tiempo antes de que suceda una nueva crisis hipertensiva en el grupo de nifedipina fue similar al grupo de labetalol. Además, el número total de dosis de medicación necesarias para lograr un control eficaz de la presión arterial no fue diferente. No hubo efectos adversos graves asociados con los tratamientos farmacológicos. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

La nifedipina, el labetalol y la hidralazina han sido recomendados como las alternativas de primera línea para la terapia de hipertensión grave durante el embarazo por la mayoría de las autoridades. Hay muchos estudios que comparan nifedipina o labetalol con hidralazina. Por ejemplo, Fenakel et *al.* demostraron una mayor eficacia de la nifedipina cuando se compara con la hidralazina para lograr un control eficaz de la presión sanguínea en la preeclampsia grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Adicionalmente, Aali et *al.* informaron que la nifedipina es más segura y eficaz que la hidralazina en el control de la hipertensión en pacientes con preeclampsia grave. La nifedipina

también tiene la ventaja de ser más barata que la hidralazina. Un estudio reciente mostró que labetalol e hidralazina para uso intravenoso son igualmente eficaces en el control de la hipertensión en pacientes embarazadas con preeclampsia grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

Sin embargo, hay pocos estudios que comparan nifedipina y labetalol en el control de la hipertensión grave durante el embarazo. En este estudio, los datos mostraron que tanto la nifedipina oral como el labetalol intravenoso podrían efectivamente reducir la presión arterial en pacientes con preeclampsia grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

De acuerdo con el informe anterior, los tratamientos con nifedipina oral e intravenosa con labetalol son igualmente eficaces en el control de la hipertensión grave durante el embarazo. Aunque tanto la nifedipina como el labetalol son rápidamente eficaces, se requirió un poco menos de dosificación de nifedipino para lograr un control eficaz de la presión arterial. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

También, se demostró que la nifedipina oral tiene un efecto de tiempo un poco más largo, pero el intervalo de tiempo para una nueva crisis hipertensiva no fue significativamente mayor en el grupo de nifedipina oral que en el labetalol intravenoso. Además, los efectos adversos de nifedipina y labetalol fueron similares. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

El labetalol se asoció con más muertes fetales y más muertes neonatales. Por lo tanto, la nifedipina oral puede ser preferible, debido a su facilidad de administración oral y bajos efectos adversos sobre los resultados del embarazo. El estudio concluye que, tanto la nifedipina oral como el labetalol intravenoso son eficaces y bien tolerados para el control de la presión arterial en pacientes embarazadas con pre-eclampsia grave. Por lo que la nifedipina oral podría ser una alternativa sobre el labetalol intravenoso para disminuir la presión durante la pre-eclampsia grave. (Shi, Yang, Zhou y Wang, 2016, pp. 657-660).

En la tabla 1 se describen las dosis utilizadas, así como los mecanismos de acción y algunos datos relevantes que son importantes para la investigación, sobre los medicamentos antes mencionados.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de la hipertensión en la pre-eclampsia grave

Fármaco	Guía de Dosificación	Mecanismo de Acción	Notas
Labetalol	<p>Bolo 20-40 mg IV cada 10-15min, dosis máxima de 300mg</p> <p>Infusión 1-2 mg/min reduciendo a 0,5mg/min o menos después de controlar la presión arterial</p>	Bloqueo de receptor beta-adrenérgico no selectivo con efecto de bloqueo alfa-1.	<p>-Reduce la presión arterial sin disminución del flujo uteroplacentario.</p> <p>-Cruza la placenta, pero la hipoglicemia neonatal y bradicardia se ven raramente.</p> <p>-Necesidad de monitoreo cardiaco fetal.</p> <p>-No debe administrarse a pacientes con asma o disfunción miocárdica.</p>
Hidralazina	Bolo de 5mg IV seguido de 5-10 mg cada 20 min hasta un máximo de 20mg.	Vasodilatador arteriolar directo.	<p>-Inicio lento de acción de 10 a 20 min, pero puede causar hipotensión repentina.</p> <p>-Considerar bolo concomitante.</p> <p>-Efectos adversos incluyen dolor de cabeza, taquicardia, temblor, náuseas, rara vez trombocitopenia neonatal.</p>
Nifedipina	Se prefiere la vía oral, 10mg, repetir después de 30 min según se requiera (vía sublingual puede causar hipotensión súbita).	Bloqueador de canales de calcio.	<p>-Causa la relajación del músculo uterino que puede aumentar el riesgo de hemorragia postparto.</p> <p>-Potenciación del bloqueo neuromuscular en pacientes que reciben sulfato de magnesio.</p>

Fuente: Ming, W. y Gin, T. (2017). Pre-eclampsia and eclampsia.

El doctor Villanueva y la doctora Collado (2007) manifiestan que el tratamiento antihipertensivo está dirigido a prevenir complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, y se recomienda generalmente cuando la presión diastólica es $>105\text{mmHg}$ y la sistólica es $>160\text{mmHg}$, evitando descensos súbitos. El objetivo es mantener la presión sistólica entre $140\text{-}160\text{mmHg}$, y la diastólica entre $90\text{-}105\text{mmHg}$, con objeto de mantener la presión de perfusión cerebral y el flujo sanguíneo uteroplacentario. (p. 60).

La hidralazina parenteral es el agente más frecuentemente utilizado para este propósito. La posología es de 5 a 10 mg intravenosos cada 15 a 30 minutos hasta alcanzar la presión deseada. Si no se han obtenido los efectos deseados después de haber administrado una dosis total de 30 mg se debe intentar con otro medicamento. (Villanueva y Collado, 2007, p. 60).

Otros fármacos que también se utilizan en el control de la hipertensión aguda severa son el labetalol y la nifedipina oral de acción corta. Existen otros antihipertensivos potentes como el nitroprusiato de sodio, pero su manejo se reserva para una unidad de terapia intensiva. Los diuréticos solo se utilizan en el caso de edema pulmonar. (Villanueva y Collado, 2007, p. 60).

Otros agentes antihipertensivos

Estos agentes no se usan rutinariamente y se indican solamente cuando la hipertensión es refractaria al tratamiento convencional. Entre ellos se encuentran: el nitroprusiato sódico (dosis inicial $0,25\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dosis máxima de $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), el cual se puede utilizar para reducir la presión arterial en una emergencia hipertensiva, pero el cuidado debe ser tomado en pacientes con volumen intravascular agotado, y la duración debe limitarse a <4 horas para evitar el envenenamiento por cianuro fetal. La infusión de nitroglicerina (dosis inicial de $5\ \mu\text{g}/\text{min}$, dosis máxima de $100\ \mu\text{g}/\text{min}$) puede ser útil en casos complicados por edema pulmonar. (Fonseca, 2013, p. 160).

La metildopa se ha utilizado para casos leves, pero su tiempo de inicio lento hace que sea inadecuado para el tratamiento agudo. El diazóxido, ketanserin, nimodipino y magnesio no se recomiendan como agentes de primera línea. Los betabloqueantes distintos del labetalol

pueden causar disminución de la perfusión uteroplacentaria, bradicardia fetal y disminución de la tolerancia fetal a la hipoxia. (Fonseca, 2013, p. 160).

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de la angiotensina no deben utilizarse antes del parto, debido a los efectos fetales adversos. Los diuréticos deben evitarse porque los pacientes pre-eclámpicos tienen un volumen plasmático reducido. (Fonseca, 2013, p. 160).

Existen otros medicamentos disponibles que se han probado en algunos estudios, pero no son de uso generalizado. El verapamilo se ha utilizado en infusiones intravenosas de 5 a 10mg por hora, con disminuciones en la presión arterial media de un 20%. La ketanserina, un bloqueador selectivo de los receptores de serotonina, también ha sido utilizada en algunos estudios pequeños con efectividad. El nitroprusiato y la nitroglicerina se recomiendan por algunos autores si no se presenta una respuesta adecuada a los medicamentos de primera línea. (Fonseca, 2013, p. 160).

Existen algunos medicamentos de tipo experimental, que se sugiere pueden tener cabida para el uso de la hipertensión severa del embarazo. Dos de estos son el péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC) y factores endógenos “digitalis like”, también conocidos como esteroides cardiotónicos. (Fonseca, 2013, p. 160).

Terapia anticonvulsivante.

Los anticonvulsivos se utilizan para prevenir convulsiones recurrentes en la eclampsia o para prevenir convulsiones iniciales en la pre-eclampsia. El sulfato de magnesio debe usarse como el tratamiento de primera línea para la profilaxis y el tratamiento de las convulsiones eclámpicas, y para la profilaxis de las convulsiones en la pre-eclampsia grave. (Ming y Gin, 2017, p. 680).

En un ensayo, realizado en 33 países, se mostró que las mujeres que eran tratadas con el medicamento tenían un 58% menor riesgo de eclampsia y probablemente menor mortalidad materna. El sulfato de magnesio fue más rentable en los países en desarrollo donde la pre-eclampsia es un problema más significativo. Sin embargo, los beneficios del uso de magnesio en la pre-eclampsia leve son inciertos, especialmente en los países desarrollados. Los eventos

adversos maternos se incrementan y no hay reducción en la morbilidad materna o perinatal. (Ming y Gin, 2017, p. 680).

Posibles nuevas terapias de la pre-eclampsia.

La mayoría de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos sobre la prevención y el tratamiento de los trastornos hipertensivos en el embarazo se han centrado en la pre-eclampsia, utilizando la fisiopatología de la enfermedad (deficiencia de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los factores de riesgo cardiovascular materno) como base para investigar la relación que pueden tener estos nuevos tratamientos con ella, y así proporcionar soluciones más concretas para disminuir la mortalidad tanto materna como fetal. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

El papel regulador del estrés oxidativo en la pre-eclampsia, junto con la realización de ensayos y obtención de datos *in vivo*, presentó la hipótesis de que las vitaminas antioxidantes podrían tener un potencial efecto terapéutico. Sin embargo, los ensayos clínicos de las vitaminas C y E no mostraron reducción en la incidencia de la pre-eclampsia en mujeres con riesgo. Esto ha sido confirmado por medio de revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos que evaluaron una combinación de estas vitaminas. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Se piensa que los suplementos de vitamina E pueden favorecer una respuesta proinflamatoria (Th1) en la interfase materno-fetal y, por lo tanto, influyen en los resultados adversos del embarazo. Entonces, las vitaminas C y E no pueden ser recomendadas en la profilaxis o tratamiento de la pre-eclampsia. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Una deficiencia de biodisponibilidad de Óxido nítrico (NO) o una sensibilidad anormal endotelial a este, se han descrito *in vivo* y *ex vivo* en la pre-eclampsia; varios agentes nítricos se han probado para la prevención y el tratamiento de este estado patológico. Estos incluyen nitratos orgánicos, S-nitrosotioles, precursores como l-arginina y los inhibidores de la degradación de GMPc. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

La nitroglicerina (NTG) es un nitrato orgánico ampliamente utilizado en la práctica clínica para la angina de pecho. La evidencia para el uso de esta en el embarazo es limitada por el escaso número de mujeres en los ensayos; sin embargo, tiene potencial como agente terapéutico en el contexto de la enfermedad hipertensiva en el embarazo. Su uso en mujeres con riesgo de desarrollar pre-eclampsia se informó por primera vez en 1994; en esa ocasión se demostró una reducción de la dosis dependiente en la resistencia de la arteria uterina con la infusión intravenosa de NTG sin ningún efecto sobre los parámetros cardiovasculares maternos. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Sin embargo, otros estudios han demostrado una reducción significativa en la presión arterial materna sin eventos adversos significativos. Un ensayo aleatorio controlado con placebo de parches de NTG transdérmica a bajas dosis en mujeres con 24-26 semanas mostró que, aunque no hubo cambios en la incidencia de la pre-eclampsia, la NTG aumentó la probabilidad de un embarazo sin complicaciones. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Un compuesto donante similar a la NTG, pero sin el efecto de la tolerancia a las drogas, es el nitrato de tetranitrato-pentaeritrilo (TNPE), el cual mejora la expresión de los genes antioxidantes hemo-oxigenasa-1 (HO-1) y la cadena pesada de ferritina (FEHC) en células endoteliales humanas. En un ensayo con placebo, se demostró que el TNPE reduce significativamente el riesgo de muerte perinatal, pero no la incidencia de pre-eclampsia en mujeres en riesgo. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Los S-nitrosotioles tienen un grupo NO unido al resto tiol (RSH); el primero de ellos se puede transferir eficazmente a tioles endógenos que actúan como un depósito biológico de NO. El S-nitrosotiol que ha sido investigado en mujeres con pre-eclampsia es el S-nitrosoglutatión (SNOG). El primer caso de uso fue en una mujer con síndrome HELLP. Una rápida mejoría en los parámetros clínicos de la paciente, así como el recuento de plaquetas se observó después de la infusión con el medicamento. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Recientemente, se encontró que la infusión SNOG administrada en mujeres con aparición temprana de pre-eclampsia sirve para reducir el índice de aumento, un marcador de la salud cardiovascular a largo plazo que se ha observado en asociación con pre-eclampsia, así

como en la mejora de la proteinuria y de la función de plaquetas. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

El SNOG puede ser un agente terapéutico prometedor para los casos de pre-eclampsia grave; sin embargo, estudios más amplios son necesarios para investigar la seguridad, la eficacia, así como criterios de valoración clínicos tanto para la madre como para el bebé. El SNOG se metaboliza *in vivo* por el SNOG reductasa y se ha demostrado que un compuesto inhibidor de la reductasa SNOG reversible, el N6022, mejora la función endotelial *in vivo* y tiene potencial para ser estudiado en el contexto de la pre-eclampsia. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

La pre-eclampsia tiene muchas similitudes fisiopatológicas, así como los factores de riesgo que comparte con la enfermedad cardiovascular de los adultos, incluyendo las dislipidemias. Dada la evidencia alentadora de los efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares en humanos, varios ensayos han probado el efecto de la pravastatina en modelos de roedores de la pre-eclampsia. El tratamiento con este fármaco redujo la presión arterial e impidió el daño renal en ratas. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Además, ejerce efectos protectores sobre el endotelio y mejora los síntomas de la pre-eclampsia mediante el aumento de la liberación de NO. Ha sido probada en el primer ensayo en humanos aleatorizado y controlado con placebo, en el Reino Unido, para el cual el reclutamiento multicéntrico se completó en 2014. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Otros varios compuestos se han ensayado en animales (y se han expuesto en estudios clínicos de fase temprana), aunque ninguno ha demostrado ser de eficacia terapéutica. Estos incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (pensados para mejorar la señalización de la vía NO), como el sildenafil, y las hormonas que se cree que contribuyen a las acciones vasodilatadoras en el embarazo, como la relaxina. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 103-105).

Consideraciones postparto

Acevedo (2014) menciona que la mayoría de las causas de hipertensión posparto se deben a trastornos hipertensivos del embarazo y a la presencia de HTA crónica. Se indican medicamentos antihipertensivos si la presión arterial es $>150\text{mmHg}$. Si se encuentra $>160/110\text{mmHg}$ se deben administrar estos medicamentos, en forma de bolo intravenoso para lograr un efecto rápido, como son la hidralazina o labetalol y posteriormente utilizar la vía oral, cuando se estabilice a la paciente, debido a su lenta absorción comparada con la vía intravenosa. (p. 170).

Los diuréticos del aza y tiazídicos pueden ser necesarios en mujeres con congestión circulatoria. Los medicamentos antihipertensivos se interrumpen entonces si la presión arterial se mantiene por debajo de los niveles de hipertensión por lo menos durante 48 horas. Se recomienda que el médico la vuelva a revisar por control dentro de una semana. (Acevedo, 2014, p. 170).

Una dificultad particular en el período postparto es la capacidad de medir con precisión la proteinuria, debido a que existe un flujo sanguinolento que se produce después del parto y esto provoca cierta confusión, ya que ambos tienen un color similar. Es importante tener en cuenta otros factores relevantes que podrían haber contribuido a una presión arterial elevada, como por ejemplo el dolor, la ansiedad y el consumo de drogas. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Las directrices NICE recomiendan controlar la presión arterial dentro de las seis horas posteriores al parto en todas las mujeres estables que tengan niveles de presión arterial normal, que no tengan problemas médicos y que hayan tenido un embarazo y un parto sin complicaciones. Esto se hace con el fin de descartar que las pacientes desarrollen hipertensión postparto de manera tardía. Además, se recomienda realizar una medición más al quinto día después del parto por la misma razón. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Se debe identificar de manera adecuada la hipertensión, así como brindar el tratamiento correcto de forma rápida y eficaz, ya que las complicaciones adversas están estrechamente asociadas con el tratamiento inadecuado de esta. Se establece que la presión

arterial sistólica por encima de 150/160mmHg requiere tratamiento urgente y efectivo. En aquellas mujeres, quienes son diagnosticadas con hipertensión postparto, se recomienda realizar controles cada dos días después del alta. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Existen datos limitados sobre el uso de antihipertensivos en el periodo posterior al parto, ya que no hay estudios que hablen sobre los efectos que estos puedan producir en el neonato, y tampoco se tiene certeza de si estos atraviesan leche materna o no. La seguridad en la lactancia materna sigue siendo una de las principales consideraciones. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Dentro de los factores farmacológicos que aumentan la concentración de este en la leche materna incluyen la alta solubilidad en lípidos y la baja capacidad de unión a proteínas plasmáticas maternas. El nivel de la exposición del recién nacido a estos fármacos se verá afectado por la dosis, la frecuencia de administración y la biodisponibilidad de la medicación. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

El uso de la metildopa en postparto está contraindicado, ya que se ha relacionado con sedación y depresión. Por el contrario, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II) están indicados en la lactancia, esto porque por ejemplo, el enalapril tiene evidencia que sugiere no afectar al niño, ya que presenta niveles detectables mínimos. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

En teoría, cualquier hipertensión y proteinuria se deberían haber resuelto seis semanas después del parto; sin embargo, a largo plazo sucede que una cierta proporción de mujeres con hipertensión postparto requerirá tratamiento farmacológico más allá de este periodo, principalmente aquellas que tengan factores de riesgo como el IMC, la edad, la etnia o algunas condiciones médicas preexistentes. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

En algunas mujeres la proteinuria persiste después de seis semanas de haber dado a luz; esto podría deberse a una enfermedad renal que no haya sido diagnosticada incluso antes del embarazo. Las mujeres que desarrollan hipertensión en el embarazo y el puerperio tienen

un mayor riesgo de complicaciones en embarazos futuros. Esto incluye la pre-eclampsia, la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

El uso de dosis bajas de aspirina en las mujeres con mayor riesgo de pre-eclampsia se ha investigado ampliamente como terapia preventiva. Dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de pre-eclampsia en un 17%, el riesgo de muerte fetal o neonatal en un 14% y el riesgo relativo de parto prematuro en un 8%. (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Las directrices NICE recomiendan el uso de 75mg de aspirina al día, todos los días desde la semana 12 hasta el parto, especialmente en mujeres que tengan al menos dos factores de riesgo moderado (primer embarazo, más de 40 años, intervalo de embarazo de más de 10 años, IMC >35kg/m², antecedentes familiares de pre-eclampsia y los embarazos múltiples). (Rosas, Borrayo, Madrid, Ramírez y Pérez, 2016, pp. 97-98).

Alfa-1-microglobulina recombinante: un tratamiento potencial para la pre-eclampsia.

Recientes estudios demostraron que en la pre-eclampsia se da una producción anormal, así como la acumulación de hemoglobina fetal libre en la placenta y se identificaron fugas posteriores en la circulación materna como un factor importante en el desarrollo de la pre-eclampsia. Una versión recombinante de alfa-1-microglobulina, un endógeno hemo bien caracterizado y eliminador de radicales libres, ha sido desarrollada. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La administración intravenosa de alfa-1-microglobulina recombinante en modelos animales ha demostrado eliminar o reducir significativamente las manifestaciones de la pre-eclampsia. Esta proteína tiene el potencial de convertirse en la primera terapia específica para la pre-eclampsia. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La alfa-1-microglobulina (A1M), descrita por primera vez en 1975, pertenece a la familia de proteínas lipocalínicas, las cuales son un grupo de proteínas estructurales con un pliegue similar en el cuerpo que se encuentran en bacterias, plantas y animales. Se ha demostrado que la alfa-1-microglobulina es una reductasa y un ligante de grupos hemo y

pequeños radicales orgánicos. Hoy en día, la A1M es reconocida como un antioxidante fisiológico con poderosas propiedades protectoras de células y tejidos. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En los seres humanos, la mayoría de la proteína se sintetiza en el hígado, pero cantidades más pequeñas también se expresan en la mayoría de las otras células del cuerpo. En la sangre, se pueden encontrar cantidades iguales de dos formas de la proteína: una forma monomérica libre y un complejo covalente de alto peso molecular unido a inmunoglobulina A, albumina y protrombina. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Se ha descrito que la proteína endógena se encuentra ubicada en las capas cutánea y epidérmica de la piel, en los monocitos/macrófagos, endotelio vascular y matriz extracelular de tejido placentario. La alfa-1-microglobulina se encuentra dentro de la circulación a lo largo de la vida. Los niveles séricos de la alfa-1-microglobulina deben estar en un rango entre 15-50 mg/ml en los varones ya que estos tienen niveles ligeramente más altos que las mujeres. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Las concentraciones séricas también tienden a aumentar con la edad. Hasta el momento no se ha descrito ningún cuadro clínico relacionado con una deficiencia de esta. Sin embargo, se sabe que sus niveles están influenciados por la función renal y hepática; los cuales aumentan cuando existe deterioro de la función renal y disminuyen con la función hepática reducida. La asociación con la función renal hace que las determinaciones de los niveles sean útiles en la evaluación de la enfermedad renal. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La relación inversa entre los niveles de la proteína y la función renal podría explicar el hecho de que los niveles sanguíneos de la alfa-1-microglobulina presenten una tendencia a aumentar con la edad, debido a la disminución gradual de la función renal que se observa normalmente con el aumento de la edad. Las concentraciones de A1M son ligeramente elevadas en la pre-eclampsia, tanto en el plasma como en el líquido cerebrospinal. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La alfa-1-microglobulina recombinante humana (rA1M) ha demostrado tener efectos protectores y reparativos de tejidos *in vitro* y *ex vivo*. Varios informes describen acciones

protectoras en cultivos celulares subrayados por exposición a hemoglobina libre, hemo y radicales libres. Esta impide que la oxidación y la regulación de la respuesta de estrés hemo oxidasa-1 (HO-1) inducida por hemoglobina libre, hemo y radicales libres se de en una serie de células, incluyendo queratinocitos y células sanguíneas. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En un modelo de células in vitro inducida por irradiación radical libre, se demostró que esta inhibe la propagación de la muerte celular inducida por la irradiación de dosis bajas de partículas alfa de células hepáticas. Además después de la irradiación directa de una pequeña área restringida, se demostró que la adición de la alfa-1-microglobulina recombinante redujo el número de células vecinas muertas en un 50-100%. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En ese mismo sentido, se observó que la proteína inhibió completamente la inducción de apoptosis, así como la formación de grupos carbonilo y la regulación positiva de los genes relacionados con la respuesta al estrés HO-1, p21 y p53 normalmente vistos después de la irradiación. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Se sugiere que el mecanismo de protección de esta fue la eliminación de oxidantes, radicales y especies de oxígeno reactivo liberado de las células irradiadas. Además de los estudios utilizando cultivos celulares, los efectos protectores de la proteína recombinante se han estudiado en un modelo de placenta perfundido, el cual permite el estudio de la estructura y función celular y de la matriz, incluida la barrera feto-materna. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La perfusión ex vivo de hemoglobina libre en la circulación fetal condujo a un aumento significativo en la presión de perfusión y fuga de hemoglobina libre feto-materna. También se observó daño morfológico, incluyendo la interrupción de la arquitectura de la matriz extracelular normal, así como la regulación positiva de los genes relacionados con la respuesta inmune, la apoptosis y el estrés oxidativo. La adición simultánea de la alfa-1-microglobulina a la circulación materna evitó la fuga específica de hemoglobina libre del feto en la circulación materna. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En un estudio realizado se formula que fibrillas de colágeno fueron restauradas a la normalidad por la adición de esta proteína recombinante después de que la destrucción ya había comenzado. Se sugirió que este efecto fue muy probablemente el resultado de la limpieza de radicales libres. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Potencial terapéutico de la alfa-1-microglobulina recombinante humana basado en estudios de intervención en modelos animales de pre-eclampsia.

Se han propuesto una variedad de modelos animales de pre-eclampsia, aunque todos ellos tienen limitaciones y no pueden replicar completamente la enfermedad humana. Los modelos utilizados pueden dividirse en cuatro categorías mecánicas: (i) espontánea, (ii) inducida farmacológicamente, (iii) inducida quirúrgicamente y (iv) animales transgénicos. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En estos modelos, como en las mujeres embarazadas, se supone que la fisiopatología inicial está relacionada con el efecto perjudicial de la hemoglobina libre, el hemo y el estrés oxidativo. En el primer modelo, las conejas gestantes fueron inyectadas con hemoglobina fetal libre (HbF) de conejo, y en el segundo modelo las ovejas embarazadas fueron privadas, un procedimiento que conduce a la hemólisis y la liberación de hemoglobina libre y formación de hemo. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Las inyecciones de HbF libre causaron una mayor permeabilidad glomerular, esto fue corroborado por la aparición de proteinuria pero no se indujo hipertensión. Hubo pérdida de integridad de la matriz extracelular y de la membrana basal glomerular, así como hinchamiento de las mitocondrias en los podocitos. Se observó un daño severo en la placenta mostrada como presencia de cuerpos apoptóticos en el medio extracelular, desechos celulares, alteración de la barrera de electrones y numerosas áreas de espacio vacío. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La administración de rA1M evitó los efectos morfológicos de la administración libre de hemoglobina fetal en riñón y placenta y dio lugar a niveles muy bajos de proteinuria. Por lo tanto, este estudio apoya la noción de que la administración de la proteína recombinante, después de una agresión causada por hemoglobina fetal libre, previene el desarrollo de pre-

eclampsia, así como el daño placentario y preserva la función normal del riñón y la morfología. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

En el modelo de ovejas embarazadas de pre-eclampsia, la retirada de los alimentos durante 96 horas condujo a la hemólisis de los eritrocitos maternos. Una caída concomitante en los grupos tiol libres sugirió estrés oxidativo. Aunque no se observó proteinuria manifiesta, se registró un aumento significativo de la permeabilidad glomerular. Los exámenes de microscopía de luz revelaron signos de endoteliosis glomerular, que suele asociarse con la pre-eclampsia. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La administración de rA1M provocó que no se presentaran signos de endoteliosis glomerular en la histología renal de animales hambrientos que habían recibido esta proteína. Los exámenes morfológicos de la placenta y los riñones utilizando microscopía electrónica de transmisión revelaron que la integridad de la matriz extracelular, la membrana plasmática y la membrana nuclear fueron normales después de las dos inyecciones de esta proteína recombinante. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Debido a la investigación reciente, ahora tenemos una mayor comprensión de los mecanismos responsables del desarrollo de la pre-eclampsia. Se cree que los eventos claves en la fisiopatología son la formación de hemoglobina fetal libre en la placenta, probablemente inducida por hipoxia regional/local, y fugas posteriores a través de la barrera feto-materna. La HbF libre es muy reactiva y, a través de la degradación al hemo y la inducción del estrés oxidativo, puede causar el daño endotelial y tisular visto en la pre-eclampsia. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

La proteína endógena alfa-1-microglobulina tiene propiedades que contrarrestan los efectos de la hemoglobina fetal libre y sus metabolitos (por ejemplo, esta se une al hemo y los radicales libres, reduciendo así el estrés oxidativo) que son cruciales para el desarrollo de la pre-eclampsia. La rA1M recibió la designación de fármaco huérfano por la Comisión Europea en 2014. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Un programa de desarrollo clínico para rA1M en la pre-eclampsia está ahora en preparación y la variante rA1M RMC-035 se ha identificado como un candidato para

convertirse en el primer tratamiento farmacológico para la pre-eclampsia. (Gunnarsson, Åkerström, Hansson y Gram, 2016, pp. 1-7).

Manejo de la pre-eclampsia en Nigeria.

Aunque hay poca comprensión de qué causa la pre-eclampsia/eclampsia, hay un tratamiento eficaz para esta condición. En 1994, la OMS recomendó el sulfato de magnesio como tratamiento estándar para la pre-eclampsia y la eclampsia, y en el plazo de dos años se incluyó en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se ha demostrado que el tratamiento de la pre-eclampsia con sulfato de magnesio reduce significativamente el riesgo de eclampsia (en un 58%) y el riesgo de mortalidad (en un 45%). (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

A pesar de su eficacia conocida, este fármaco barato suele ser subutilizado, en parte porque la propagación de una innovación lleva tiempo, pero también porque requiere un sistema de referencia fuerte y eficaz, a menudo un reto en los sistemas de salud con pocos recursos. Aunque el tratamiento de la eclampsia parece simple -introducir sulfato de magnesio en el torrente sanguíneo de la mujer y liberar al feto tan pronto como sea posible- hacerlo en tiempo y forma es complicado e implica muchos pasos. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

La contribución sustancial de la pre-eclampsia y la eclampsia a la mortalidad materna en Nigeria, junto con la promesa de sulfato de magnesio como solución, llamó la atención de la Fundación John D. y Catherine T. MacArthur en 2005. En 2007, esta comenzó a financiar una serie de donaciones para ampliar el uso de sulfato de magnesio. El impacto sobre la mortalidad materna fue significativo, ya que la tasa de mortalidad por eclampsia disminuyó del 20,9% al 2,3%, y los hallazgos alentaron al gobierno a ampliar la intervención a otros estados. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

A partir del 2007, la fundación realizó una serie de subvenciones para integrar el uso de sulfato de magnesio en el sistema nigeriano de salud. Reconociendo que la oferta de medicamentos por sí sola no garantizaría un acceso exitoso, se apoyó un conjunto integral de actividades que también incluían la creación de grupos de interés, promoción pública,

investigación y evaluación, y la creación de capacidad y alcance comunitario. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

En este mismo año, el trabajo de la fundación se centró inicialmente en el suministro de fármacos, el cual fue percibido como el mayor problema en Nigeria, y esto impide el uso de sulfato de magnesio. Se reunió a partes interesadas del Ministerio Federal de Salud y del Fondo de la Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), con un plan inicial de utilizar la bien establecida y segura cadena de suministro de la UNICEF para distribuir el medicamento, y con esto lograr que los gobiernos estatales implementen buenas y sostenidas políticas de adquisición, suministro y seguimiento para evitar desabastecimientos y hurtos. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

En el 2008, un proyecto piloto en el estado de Kano, en el norte de Nigeria, capacitó a doctores y parteras de 10 centros de salud estatales para administrar sulfato de magnesio mediante un protocolo simplificado. Simultáneamente, el proyecto llevó a cabo esfuerzos de sensibilización de la comunidad, centrados en ayudar a las mujeres y sus familias a identificar los signos y síntomas de la pre-eclampsia y trabajar con los expertos en extensión de la salud comunitaria y parteras tradicionales, para abordar la necesidad de reconocer las señales de peligro, el tratamiento y la remisión. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

Al implementar con éxito la estrategia multifacética de la Fundación MacArthur y prestar atención a los pasos necesarios en el proceso de ampliación, los concesionarios han realizado progresos sustanciales hacia la plena integración del uso del sulfato de magnesio en el sistema de salud nigeriano. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

En menos de una década, el uso del medicamento ha pasado del uso esporádico a ser utilizado en más de 400 de los 1042 hospitales secundarios y terciarios en todo el país. Esta transición es particularmente notable, dados los retos generales que enfrenta la infraestructura de salud en Nigeria y el hecho de que el fármaco implica un complicado protocolo clínico. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

Siguen existiendo numerosos desafíos a medida que el país continúa ampliando el programa. El uso correcto del medicamento es muy incoherente y existe la necesidad de abordar los factores subyacentes que impiden a los trabajadores de la salud proporcionarlo de

acuerdo con los estándares aceptables. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

Estos factores incluyen: número insuficiente de personal capacitado como resultado de transferencias y retiros, suministro inadecuado de medicamentos, y el no seguir el protocolo para referir y/o entregar el embarazo (se refiere a enviar o no a la mujer a casa), principalmente debido a la percepción errónea de que la dosis de carga de sulfato de magnesio ha tratado el problema. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

La supervisión continua será importante para garantizar que las nuevas directrices y planes de estudio se incluyan en la formación de todos los nuevos trabajadores sanitarios. Existe una necesidad crítica de incluir el sulfato de magnesio en los planes de todas las instituciones que capacitan a las parteras y a los trabajadores de extensión de la salud comunitaria. Hasta que se considere que estos son parte integral de la formación médica y de enfermería, se requerirá monitoreo y promoción. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

También existe una necesidad continua de educación comunitaria sobre los síntomas de la pre-eclampsia/eclampsia y sobre la importancia de la atención médica, incluso más allá del alivio inicial que genera la dosis de carga. Debido a que el régimen completo de sulfato de magnesio debe ser terminado a nivel hospitalario, los canales deben ser explorados para asegurar un seguimiento de atención desde el hogar hasta el hospital. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

Los métodos prácticos para mejorar la eficacia del seguimiento de atención del hogar al hospital incluyen: ayudar a los hogares a identificar los signos de peligro del embarazo, mejorar la calidad de los servicios de atención prenatal, asegurando que los suministros necesarios estén disponibles, utilizar una lista de verificación que ayude a mejorar la detección de la pre-eclampsia en las visitas de atención prenatal y mejorar la calidad de la atención que reciben las mujeres en los centros de salud, para que confíen en los servicios y no eviten su uso. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

La desconfianza de los servicios de salud, y de los hospitales en particular, plantea una barrera casi insuperable para reducir el riesgo de eclampsia. Un modelo que reconoce a la

mujer embarazada como un consumidor que puede tomar decisiones basadas en influencias personales, sociales y estructurales, puede ayudar a identificar barreras y sugerir posibles intervenciones. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

Se debe conseguir el apoyo de los grupos de promoción de las mujeres para generar demanda de servicios de salud materna de calidad. La atención prestada en las instalaciones ayudará a crear confianza en los servicios de entrega. Generar una demanda pública de servicios de entrega amigables a las mujeres es un enfoque que podría ser propicio en Nigeria, dado el predominio y la fuerza de los grupos de defensa de la mujer en el país. (Danmusa, Coeytaux, Potts y Wells, 2016, pp. 233-236).

En resumen, gracias a la fundación MacArthur, las pacientes nigerianas consiguieron el acceso a un tratamiento que disminuya la incidencia de estas patologías; sin embargo, se puede observar que se necesita mayor compromiso por parte de las autoridades para mejorar los sistemas de salud. Además, no se debe perder de vista que existe mucha falta de información sobre los factores de riesgo que pueden provocar la enfermedad y no se completan los tratamientos de manera adecuada; básicamente solo se utilizan las dosis de carga.

Ante la situación planteada, se puede concluir que la incorporación de una nueva práctica clínica en un sistema de salud requiere una cuidadosa planificación, apoyo de políticas, recursos y tiempo. Mediante una financiación sostenida y prestando especial atención a los componentes necesarios para ampliar una nueva tecnología, se demuestra que se cuenta con un camino exitoso hacia la expansión del acceso a este tratamiento, el cual puede ser adaptado y reproducido en otros países.

Tratamiento utilizado para el manejo de la pre-eclampsia en México.

Grandes ensayos controlados aleatorios demostraron que las convulsiones, debido a la pre-eclampsia o la eclampsia, pueden reducirse significativamente con una adecuada administración de sulfato de magnesio. La OMS recomienda este como el tratamiento anticonvulsivo más eficaz, seguro y de bajo costo para la pre-eclampsia o eclampsia grave. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

En 2006, el Ministerio de Salud de México actualizó sus lineamientos técnicos sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Pre-eclampsia/eclampsia. Estas directrices indican el sulfato de magnesio como el fármaco principal de elección para la prevención de convulsiones (recurrentes), y el uso de fenitoína o fenobarbital solo se recomienda cuando el sulfato de magnesio no está disponible. (van Dijk et al, 2013, pp. 110-113).

En 2005, se realizó un estudio en el cual se llevaron a cabo 1242 registros de muerte materna, de los cuales 322 se debieron a hipertensión inducida por el embarazo, de los cuales se analizaron 101 registros. Los que carecían de un resumen clínico fueron posteriormente excluidos, dejando una muestra final de 87 registros de 20 de los 30 estados en México. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Se entrevistaron varios expertos clave en salud materna, de los cuales algunos elaboraron las directrices actualizadas sobre la pre-eclampsia y la eclampsia. Ellos ofrecieron información sobre sus percepciones acerca de las principales barreras para el uso de prácticas basadas en la evidencia y el sulfato de magnesio. Estas barreras se resumen de la siguiente manera: falta de conocimiento, falta de aceptación, factores relacionados con la droga, y monitoreo o supervisión ineficaces. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

En cuanto a la falta de conocimiento, los expertos coincidieron en que los médicos de más edad, específicamente aquellos que trabajan en hospitales públicos no docentes, a menudo utilizan horarios de tratamiento anticuados. Además, la educación continua por medio de la lectura de revistas médicas o científicas, el uso de Internet, la asistencia a conferencias o la participación de asociaciones médicas no está generalizada, especialmente en las zonas rurales. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Si bien es cierto que esta situación se mejoraría si los obstetras y los ginecólogos aplicaran las directrices técnicas del Ministerio de Salud que resumen las mejores prácticas de atención obstétrica, esto no siempre se cumple, ya que los entrevistados indicaron que estas pautas pueden no ser dispersadas correctamente entre los médicos tratantes. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

En cuanto a la falta de aceptación, los expertos coincidieron en que, incluso cuando los médicos tienen conocimiento de las mejores prácticas, hay una fuerte resistencia a cambiar los

programas de tratamiento familiar y una preferencia a adherirse a los conocimientos de los profesores o experiencia personal. La mayoría de los entrevistados coincidieron en que, en los casos de hipertensión inducida por el embarazo, esto conduce a la subutilización del sulfato de magnesio y el uso excesivo de fenitoína. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Contrariamente a lo que se ha expresado, un experto mencionó que los médicos defienden su posición, afirmando que ellos creen que las mujeres mexicanas son "diferentes" y mejoran con la fenitoína. En particular, algunos de los entrevistados no estaban convencidos de que el sulfato de magnesio sea una mejor opción que la fenitoína. Uno afirmó que el sulfato de magnesio se utiliza en exceso (por ejemplo, para la preeclampsia leve), y controlar la presión arterial debe ser la prioridad clínica. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Como resultado de la investigación, se identificó el miedo a los efectos adversos como una barrera. Aunque el sulfato de magnesio puede causar efectos adversos graves incluyendo depresión respiratoria, esto ocurre muy raramente cuando el fármaco se administra correctamente. Se encontró que la falta de experiencia, conocimiento de las dosis correctas, y la falta de seguimiento de los efectos adversos contribuyen a subutilización de sulfato de magnesio. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Otra barrera reportada fue el hecho de que el sulfato de magnesio solo puede administrarse por vía intravenosa, lo que podría ser problemático en las instalaciones rurales o de atención primaria. Además, los médicos consideran que una vez que los fármacos antihipertensivos controlan la presión sanguínea, el sulfato de magnesio ya no es necesario. Paradójicamente, los entrevistados mencionaron que el suministro de sulfato de magnesio rara vez es problemático. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Las directrices proporcionan una norma nacional oficial para la gestión de enfermedades, y su uso se recomienda en todos los hospitales. Los entrevistados también mencionaron, sin embargo, que las autoridades oficiales sólo supervisan parcialmente la aplicación de las directrices. Otros hospitales (por ejemplo, la seguridad social y los hospitales privados) siguen utilizando sus propios manuales de tratamiento, que pueden recomendar diferentes horarios. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

No hay repercusiones legales para aquellos que no se adhieren a las directrices, ni hay control o supervisión de estas directrices en las instalaciones privadas. Las opiniones difieren en cuanto al grado en que se siguen las directrices sobre la preeclampsia y la eclampsia. Algunos de los entrevistados creen que se siguen generalmente las directrices; sin embargo, la mayoría estima que pocos médicos los conocen y los utilizan. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

El presente estudio documentó la falta de uso de sulfato de magnesio entre las mujeres que experimentaron y murieron de preeclampsia severa y eclampsia en México, además de las barreras para su uso. Esto llena una brecha importante en la investigación, y será invaluable para el Ministerio de Salud como una herramienta de diagnóstico de base para medir el impacto de las intervenciones para mejorar el uso de sulfato de magnesio. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Los hallazgos del estudio confirman la subutilización de las prácticas basadas en la evidencia y las directrices técnicas oficiales, un problema que tiene graves consecuencias para la vida y la salud de las mujeres embarazadas. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

El estudio presentó ciertas limitaciones; una de ellas fue el tamaño pequeño de la muestra, que se restringió a las mujeres que murieron de preeclampsia grave o eclampsia en 2005. El uso de sulfato de magnesio podría haber sido mayor entre los sobrevivientes, y los datos no permitieron realizar un correcto análisis durante el período de estudio. Además, el hecho de que los registros médicos estaban incompletos e ilegibles complicó el análisis. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Algunos registros contenían solo un certificado de defunción y debían ser excluidos. Frecuentemente, los cuadros de pacientes o los resúmenes clínicos disponibles no incluían datos completos, dando lugar a varios datos faltantes y a posibles sesgos de información. Utilizando la información disponible en el registro y la lista de fármacos administrados, se pudo concluir si se usaron sulfato de magnesio u otros anticonvulsivos. (van Dijk et al., 2013, pp. 110-113).

Sin embargo, cuando se utilizaron otros anticonvulsivos, no fue posible determinar si se administraron con o después del sulfato de magnesio. La falta de información disponible

presenta un desafío a la interpretación de los datos. En la mayoría de los casos, las razones para el no uso de sulfato de magnesio no eran explícitas. (van Dijk et *al.*, 2013, pp. 110-113).

Para ilustrar esto, se habla sobre la revisión de los registros médicos de mortalidad materna, la cual mostró que el uso de sulfato de magnesio cuando se indicó fue relativamente bajo: el 37,5% de las mujeres con preeclampsia severa y el 47,7% de las mujeres con eclampsia recibieron el medicamento. En la mayoría de los casos, este se administró en combinación con otros anticonvulsivos, debido a la gravedad de la afección en la que las mujeres fueron ingresadas, y el programa combinado podría haber sido un intento de salvarlas. (van Dijk et *al.*, 2013, pp. 110-113).

La falta de conocimiento sobre el sulfato de magnesio podría superarse mejorando el acceso a las bibliotecas, a Internet y a la educación permanente, pero es más difícil superar el rechazo de las prácticas basadas en la evidencia. Un factor crucial para el éxito es el uso de estrategias combinadas que incluyen capacitación, incentivos y la provisión de información a través de líderes de opinión y supervisión y monitoreo cercanos y adecuados. (van Dijk et *al.*, 2013, pp. 110-113).

Debido a que los trastornos hipertensivos representan una proporción significativa de las muertes maternas, la implementación adecuada del tratamiento con sulfato de magnesio es crucial. La investigación y el cambio de políticas son necesarios para diseñar, implementar y monitorear combinaciones innovadoras de intervenciones que aseguren la absorción del medicamento y otras prácticas basadas en la evidencia. (van Dijk et *al.*, 2013, pp. 110-113).

Tratamiento utilizado en Costa Rica.

La *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* habla sobre dos tipos de tratamiento según la severidad de la enfermedad, clasificándola en pre-eclampsia leve y pre-eclampsia severa.

Tratamiento de la pre-eclampsia leve.

Para la pre-eclampsia leve se debe hospitalizar a la paciente, con el fin de confirmar el diagnóstico y realizarle estudios adicionales como exámenes de laboratorio; es importante mantenerla vigilada con el fin de evitar que la enfermedad evolucione y se complique el

embarazo. Además, no se debe modificar la dieta; lo que sí es importante es evitar el consumo de medicamentos mientras se le realizan los exámenes pertinentes para evitar que haya falsos positivos o alteraciones en estos, y se le toma la presión cada cuatro horas durante el día; se vigila el peso y si presenta edema o no. (Mora, 2012, p. 196).

El Dr. Fonseca (2013) menciona que, muchos clínicos opinan que hospitalizaciones prolongadas no son necesarias si la hipertensión es estable durante varios días; como consecuencia, en muchas ocasiones estas pacientes se manejan en forma ambulatoria.

El manejo ambulatorio puede continuarse siempre y cuando la enfermedad no empeore y no exista compromiso en el bienestar fetal. Los estudios que han comparado el manejo ambulatorio han incluido la vigilancia diaria de la presión arterial; y control de peso y presencia de proteínas en orina al menos tres veces por semana. Los resultados perinatales en ambos grupos han sido similares con la excepción de una mayor frecuencia en el desarrollo de pre-eclampsia. (p. 150).

De acuerdo con lo mencionado por los autores Romero, Morales, García y Peralta (2012), en un artículo publicado en una revista médica, ellos consideran que el tratamiento de la pre-eclampsia leve es controversial. En pacientes con esta patología, y que, además se encuentren en el segundo trimestre del embarazo, debe considerarse el manejo expectante. (pp. 572-573).

Para que las pacientes que presenten pre-eclampsia leve, asintomáticas y con presión arterial $\leq 150/100$ mmHg puedan continuar su control en consulta externa deben cumplir con algunas características, como por ejemplo: que estén sin tratamiento con antihipertensivos, que no sepan que poseen poco líquido amniótico, restricción del crecimiento intrauterino ni compromiso fetal, con resultados de laboratorio normales y proteinuria negativa o mínima (< 500 mg en 24 horas). (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, pp. 572-573).

Algo muy importante a tomar en cuenta para los profesionales de la salud es informar a la paciente todo lo que esté pasando tanto con ella como con su bebe, por lo cual es necesario indicarle cuáles son los signos de alarma para que pueda acudir de manera

inmediata al servicio de urgencias si alguno de estos se llegara a presentar, para prevenir y darle la mejor atención posible en pro de salvaguardar la integridad de ambos, el cual es el fin principal. Es recomendable que la paciente registre diariamente la tensión arterial y los movimientos fetales.

En consulta externa se deberán registrar el peso materno, la tensión arterial y los resultados de la tira reactiva, la cual es una prueba que se realiza como diagnóstico para detectar durante un examen rutinario de orina, algunos de los cambios patológicos que pueden aparecer en esta (pH, presencia de proteína, glucosa, cetonas, hemoglobina, leucocitos, entre otros). Por lo menos una o dos veces por semana es necesario repetir las siguientes pruebas de laboratorio: plaquetas, creatinina sérica y enzimas hepáticas. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, pp. 572-573).

Es necesario efectuar prueba sin estrés, la cual funciona como herramienta para la vigilancia fetal en bebés con riesgo de presentar hipoxia intrauterina (falta de oxígeno en sangre fetal); esta debe realizarse una o dos veces por semana en embarazos de más de 32 semanas, así como ultrasonido mensual para documentar crecimiento fetal. Deberá aplicarse un esquema de madurez pulmonar fetal con corticosteroides entre las semanas 26 y 34 de gestación. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, pp. 572-573).

La medición de la presión arterial es un parámetro que nos indica la gravedad del estado en el que se encuentra la paciente, ya que si este está de manera persistente por encima de 150/100mmHg, es recomendable hospitalizarla, aunque no es la única medición importante para tomar esta decisión; también se deben tener en cuenta alteraciones que se presenten en los exámenes de laboratorio, sospecha de compromiso fetal o trabajo de parto. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, pp. 572-573).

Los diuréticos, antihipertensivos y sedantes no son generalmente recomendados, ya que se ha demostrado que no mejoran el resultado materno y perinatal. No se recomienda el uso rutinario de sulfato de magnesio para la prevención de eclampsia en pacientes con pre-eclampsia leve. Se recomienda que tenga una dieta normosódica, lo que quiere decir que debe hacer un consumo moderado en la ingesta de sal. El embarazo se resolverá después de las 37 semanas de gestación. El trabajo de parto deberá contar con monitorización electrónica

continua de la frecuencia cardiaca fetal y actividad uterina. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, pp. 572-573).

Tratamiento de la pre-eclampsia severa.

Los autores mencionados en el apartado anterior también hablan sobre el tratamiento de la pre-eclampsia severa, el cual debería ser multidisciplinario e incluir los siguientes aspectos: medidas generales, manejo de líquidos intravenosos, control de la hipertensión arterial severa, prevención de la crisis convulsiva, interrupción oportuna del embarazo y manejo posparto.

Manejo de líquidos intravenosos.

El manejo de líquidos intravenosos es trascendental; ya que si se le administran en mucha cantidad o se manejan de forma inapropiada podría ocasionar que la paciente sufriera un edema agudo de pulmón, el cual es una causa importante de muerte materna. Por lo tanto, esta administración debe ser restringida para evitar dicha situación. Si bien es cierto no existe evidencia clara de que la expansión del volumen intravascular sea beneficiosa, mas, sin embargo, un régimen de restricción de líquidos se ha asociado con un resultado materno bueno. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

Equilibrio de fluidos.

La ingesta de líquidos en la preeclampsia es controvertida. Las pacientes preeclámpticas generalmente tienen un volumen intravascular circulante reducido. También puede haber una disminución de la presión sanguínea al iniciar el tratamiento antihipertensivo, particularmente con la hidralazina. Sin embargo, la efectividad de la carga de fluidos es incierta y existe el riesgo de edema pulmonar. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

La oliguria es frecuente en pacientes con preeclampsia, pero esto no implica necesariamente depleción de volumen. Por lo tanto, el reto del líquido debe ser considerado para el tratamiento de la oliguria solo cuando hay otros signos de hipovolemia. Algunos pacientes con oliguria persistente y una creciente concentración de creatinina sérica pueden requerir un período de terapia de reemplazo renal continua. Sin embargo, el riesgo de daño

renal irreversible es mayor cuando se asocian desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada (DIC), hipotensión, choque o sepsis. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

Se han utilizado dosis bajas de infusión de dopamina (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) después de la corrección de la hipovolemia para mejorar la producción de orina, pero no se ha demostrado que mejoren el resultado renal y ya no se recomiendan. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

La furosemida podría ser considerada si se desarrolla edema pulmonar. Esta no debe usarse para tratar la oliguria sin edema pulmonar, ya que esto puede exacerbar el estado de agotamiento del líquido. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

Control de la hipertensión arterial.

El uso adecuado de los antihipertensivos, según estos autores, debe iniciarse en cuanto la presión sistólica se encuentre por encima de 160mmHg y la presión diastólica esté por encima de 110mmHg. La nifedipina, el labetalol y la hidralacina pueden ser utilizados para el manejo agudo de la hipertensión arterial severa. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

Con respecto a la posología recomendada para estos medicamentos, se dice que se pueden utilizar 10 mg de nifedipina oral cada 30 minutos, con dosis máxima de 50 mg, o 20 mg de labetalol intravenoso, seguidos de 40 a 80 mg cada 10 minutos, hasta una dosis máxima de 220 mg. También se puede aplicar una dosis inicial de 5 mg de hidralazina intravenosa, continuando con bolos de 5 a 10 mg cada 20 minutos, con dosis máxima de 30 mg. Se recomienda mantener la presión sistólica entre 140 y 155 mmHg y la diastólica entre 90 y 105 mmHg. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

En la evaluación inicial, la presión arterial debe ser determinada cada 15 minutos hasta que se estabilice y posteriormente cada 30 minutos. La hidralazina comparada con la nifedipina y el labetalol se asocia con más efectos colaterales como hipotensión arterial materna, mayor número de cesáreas, más casos de desprendimiento prematuro de placenta y más alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal. La nifedipina y el sulfato de magnesio pueden ser usados simultáneamente. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

Se recomienda la monitorización electrónica continua de la frecuencia cardiaca fetal hasta que la presión arterial se estabilice. En el tratamiento antihipertensivo de mantenimiento se puede utilizar labetalol a dosis de 200 a 800 mg cada ocho horas (600 a 2400 mg al día) o 10 a 20 mg de nifedipina por vía oral cada cuatro a seis horas (40 a 120 mg al día). Se pueden utilizar también 500 mg de alfametildopa cada seis horas y 50 mg de hidralazina cada seis horas por vía oral. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

En las mujeres embarazadas no deben ser utilizados el atenolol, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ni los bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Los diuréticos únicamente se recomiendan en mujeres con pre-eclampsia y edema agudo pulmonar o insuficiencia cardiaca. (Romero, Morales, García y Peralta, 2012, p. 573).

Atención posparto.

Las pacientes son frecuentemente remitidas a una Unidad de Cuidados Intensivos para la atención posparto, particularmente después de la cesárea. La preeclampsia puede persistir o incluso desarrollarse después del parto. El riesgo de edema pulmonar es mayor después del parto; a menudo hay una mejoría inicial con una recaída en las primeras 24 horas. (Ming y Gin, 2017, p. 682).

Se debe continuar con el sulfato de magnesio durante 24 horas más después del parto o la última convulsión. El seguimiento continuo de los signos de preeclampsia grave debe continuar en el período posparto. Los fármacos antihipertensivos pueden reducirse según la presión sanguínea. Algunos pacientes pueden requerir un cambio en la medicación oral que puede ser necesario continuar durante varias semanas. (Ming y Gin, 2017, p. 682).

El apoyo psicológico es importante, especialmente si ha habido un resultado neonatal adverso. La recuperación completa de la disfunción orgánica de la preeclampsia se espera normalmente dentro de las 6 semanas siguientes. Sin embargo, es más probable que las pacientes desarrollen preeclampsia en embarazos posteriores, y tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular temprana y mortalidad. (Ming y Gin, 2017, p. 682).

Seguidamente, de acuerdo con lo mencionado en la *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* sobre la pre-eclampsia grave, en este caso siempre es necesaria la hospitalización y se debe pensar en el parto si la edad gestacional es de más de 34 semanas,

está confirmada la madurez pulmonar o aparece deterioro materno o fetal. (Mora, 2012, p. 196).

En estas pacientes es muy importante monitorizar los efectos tóxicos del magnesio y la evolución que tengan hacia el estado convulsivo. Para esto es necesario: administrarlo en una sala que cuente con todas las condiciones necesarias para manejar una emergencia, se debe contar con el equipo adecuado y personal calificado. Controlar la frecuencia respiratoria, controlar los reflejos y si estos disminuyen reducir, suspender o antagonizarlo. En caso de aparición de estos efectos se debe antagonizar con 1g de gluconato de calcio intravenoso. (Mora, 2012, p. 196).

La asociación de sulfato de magnesio con antagonistas del calcio debe ser evitada, porque estos últimos potencian los efectos tóxicos del magnesio. Es necesario mantener controlados los niveles de creatinina, ya que si esta sobrepasa 1,5mg/dL durante 4 horas, esto puede favorecer que se alcancen rápidamente niveles tóxicos de magnesio en la sangre, debido a que su vía de excreción es renal. Si se reduce la filtración glomerular produce un aumento tanto de los niveles terapéuticos como los tóxicos y poner en peligro el embarazo. (Mora, 2012, p. 196).

Sulfato de magnesio.

El sulfato de magnesio ($MgSO_4 \times 7H_2O$), o heptahidrato de magnesio es un polvo blanco inodoro o casi inodoro en su presentación seca, que se obtiene mediante el proceso de secado del heptahidrato de sulfato de magnesio a aproximadamente 100°C de temperatura, donde pierde un 25% de su peso total. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Este fármaco es considerado ideal como anticonvulsivante y una de las principales ventajas que tiene es que no produce depresión del Sistema Nervioso Central; su efecto es ejercido a nivel periférico, bloqueando la transmisión neuromuscular por disminución de la liberación de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción neuronales.

Sobre el feto solamente se describe que puede producir la disminución de la variabilidad latido a latido y en el perfil biofísico de los movimientos respiratorios. En la madre durante su administración se hace necesario el monitoreo de la frecuencia respiratoria, de la diuresis y los reflejos para evitar la intoxicación por el medicamento; este debe ser usado

con bombas de infusión y su antídoto es el gluconato de calcio. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

En el plasma, el 25-30% del fármaco se une a proteínas y es excretado por vía urinaria. Entre sus efectos adversos se destacan la hipermagnesemia, la cual, entre sus signos importantes, se puede destacar arreflexia (ausencia de reflejos o movimientos inconscientes que se realizan al recibir un estímulo externo), depresión respiratoria, debido a un bloqueo neuromuscular, náusea, vómito, sed, hipotensión a causa de vasodilatación periférica, somnolencia, confusión, diplopía, debilidad muscular, bradicardia y coma. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Reacciones de hipersensibilidad se han reportado en dos casos de mujeres con infusiones intravenosas; estas reacciones se caracterizaron por urticaria solamente. Se debe evitar su administración ante la presencia de patología cardíaca o nefropatía severa. Ante la presencia de nefropatías de menor grado de severidad o en pacientes con Miastenia Gravis, la cautela en su suministro y el monitoreo constante son esenciales. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Debido a que este medicamento atraviesa la barrera placentaria, el monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal es importante y la suspensión de la infusión aproximadamente dos horas antes del parto es recomendada. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

La dosificación parenteral de este medicamento, en prevención del evento convulsivo de la mujer con eclampsia, ha variado en distintos tipos de regímenes, los cuales se han debatido, y en la actualidad se continúan debatiendo, en busca del más certero, en beneficio de la unidad materno-feto-placentaria. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Entre los efectos del sulfato de magnesio se especula que a nivel cerebral promueve la vasodilatación selectiva, contrarrestando el vasoespasmo que produce la pre-eclampsia; adicionalmente se cree que el fármaco promueve a nivel celular una disminución de liberación de acetilcolina en la placa motora en la unión neuromuscular, y de esta forma suprime la transmisión nerviosa en el músculo liso, calcio que es necesario en la activación de la unidad actina-miosina. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

La literatura recomienda iniciar con una dosis de carga de 4g que se administra en aproximadamente 5 o 10 min; seguidamente se podría brindar una infusión de un gramo por hora o la administración intramuscular profunda de 5gramos (en cada glúteo) que seguidamente se continuarán con otros 5gramos mediante la misma vía, cada 4 horas por al menos 24 horas luego de la última convulsión. De continuar las convulsiones bajo este régimen, se debe considerar una dosis adicional de entre 2 y 4 gramos de Sulfato de magnesio por vía intravenosa. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Cuando se alcanzan niveles plasmáticos de 10mEq/L que son alrededor de 2mg/100mL comienzan a manifestarse los efectos de hipermagnesemia en la paciente; para contrarrestar este efecto se debe administrar un gramo de gluconato de calcio vía intravenosa junto con la suspensión de la infusión del sulfato de magnesio. Adicionalmente se debe tener vigilancia de la paciente sobre su evolución. (Guzmán y Morales, 2010, pp. 11-12).

Farmacología y toxicología.

El sulfato de magnesio es aclarado casi totalmente por excreción renal, y la intoxicación por magnesio es inusual cuando la tasa de filtración glomerular se mantiene o solo está levemente disminuida. En la práctica obstétrica, los profesionales se esfuerzan por mantener un volumen de orina adecuado, y esto se correlaciona usualmente con tasas de filtración glomerular preservadas. (Fonseca, 2013, p. 156).

Es importante, sin embargo, que la excreción de magnesio no sea dependiente del flujo urinario; además, se debe tener en cuenta que el volumen urinario por unidad de tiempo no es función renal. Por tanto, los niveles de creatinina en sangre han de medirse para la detección de datos de una disminución en la tasa de filtración glomerular. (Fonseca, 2013, p. 156).

Dosis bajas de aspirina.

La aspirina a bajas dosis (<75mg diarios) se ha utilizado desde 1986 como tratamiento para prevenir la pre-eclampsia. El mecanismo de acción que se explica en este artículo se basa en que cuando se produce la inhibición de la ciclo-oxigenasa, la aspirina inhibe la síntesis de tromboxano A_2 plaquetario, con efecto mínimo sobre la prostaciclina, afectando el balance a favor de esta, y así previene el desarrollo de pre-eclampsia. También inhibe la ciclo-oxigenasa

endotelial, pero el endotelio resintetiza nueva ciclo-oxigenasa, al remover la aspirina del medio ambiente. (Briceño, C. y Briceño, L., 2009, p. 17).

La ingesta de bajas dosis de aspirina causa altas concentraciones en la circulación portal, que inhiben de manera selectiva la ciclo-oxigenasa de las plaquetas que pasan por los capilares intestinales; mientras que las concentraciones en la circulación periférica permanecen muy bajas para inhibir la ciclo-oxigenasa endotelial. La aspirina es el agente antiplaquetario más utilizado. Algunas evidencias recientes han encontrado beneficios leves-moderados con el uso de bajas dosis para prevención de la pre-eclampsia en pacientes con alto riesgo de sufrir dicha patología. (Briceño, C. y Briceño, L., 2009, p. 17).

Algunos estudios destacan que a bajas dosis, tiene un leve-moderado (10-27%) beneficio para reducir el riesgo de pre-eclampsia. Esta reducción fue mayor (51%) en las que recibieron altas dosis. En el grupo de mujeres que recibieron aspirina a bajas dosis también hubo reducción del 10% del número de embarazos con resultados adversos severos. (Briceño, C. y Briceño, L., 2009, p. 17).

Además, en este mismo grupo hubo reducciones importantes de algunos resultados perinatales, como disminución del 7-14% del riesgo de parto pretérmino y del 8% de neonatos pequeños para la edad de gestación, con incremento de 215 g en el peso al nacer y reducción del 16-21 % de la mortalidad perinatal. (Briceño, C. y Briceño, L., 2009, p. 17).

Asimismo, la aspirina a bajas dosis no se asoció con incremento en la posibilidad de problemas de hemorragia de la madre o del recién nacido. Dada la importancia de estos resultados, la seguridad durante el embarazo y el bajo costo de la aspirina, los autores recomiendan que, a pesar de que el número a tratar para evitar un caso de pre-eclampsia es considerado todavía alto, la aspirina a bajas dosis debe ofrecerse a mujeres con alto riesgo de desarrollar pre-eclampsia. (Briceño, C. y Briceño, L., 2009, p. 17).

Por otra parte, en un estudio realizado en México, se habla sobre la utilización de bajas dosis de aspirina como tratamiento alternativo para las pacientes con pre-eclampsia, esto porque, según el autor, la pre-eclampsia se asocia con la producción excesiva de tromboxano, un vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria; por lo tanto se dice que la

aspirina a bajas dosis (50-100 mg/día) pudiera prevenir o retardar la pre-eclampsia. (Leis, Rodríguez y García, 2010, pp. 488-489).

Este tratamiento se recomienda de manera preventiva en embarazadas de alto riesgo, principalmente aquellas que tengan algún factor de riesgo ya identificado. En relación con la edad gestacional, en la mayoría de los estudios la aspirina fue administrada a las 12-13 semanas, pero el rango abarcó hasta las 32 semanas, por lo que no está muy claro cuál debe ser la edad gestacional ideal para administrar el medicamento. (Leis, Rodríguez y García, 2010, pp. 488-489).

Tratamiento de la eclampsia

Los principios básicos para tratar la eclampsia incluyen las siguientes medidas:

- ✓ Conservación de las funciones vitales de la embarazada
- ✓ Control de las convulsiones
- ✓ Corrección de la hipoxemia, la acidemia o ambas
- ✓ Control de la hipertensión intensa
- ✓ Control de la hipertensión intracraneal
- ✓ Comienzo del proceso de parto

El comienzo del proceso del parto se considerará una vez que se ha logrado la compensación materna y se aceptará un periodo de 4 horas después de la última convulsión. El manejo de los líquidos durante el trabajo de parto y el puerperio debe ser muy minucioso; no se deben exceder de 150mL/h en los casos de grandes pérdidas durante el parto. (Parra, 2003, pp. 23-24).

La Dra. Rojas (2015), explica que para el tratamiento de la eclampsia lo primero que no se debe hacer es detener la convulsión; lo importante es prevenir el daño materno colocando una almohadilla o un depresor lingual, solamente para prevenir mordeduras, y posteriormente colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo y aspirar las secreciones de su boca. (pp. 548-549).

El mantenimiento de la oxigenación no es un problema cuando se trata de una convulsión única. Solo debe darse soporte de oxigenación en las gestantes

con convulsiones repetidas a quienes deben de hacerse radiografía de tórax para descartar una neumonía por aspiración, aunque sea un proceso raro es importante auscultar campos pulmonares para verificar la ventilación adecuada. (Rojas, 2015, p. 548).

Las convulsiones que sufre una mujer con pre-eclampsia pueden ser bastante violentas; como los movimientos musculares son tan intensos, la mujer puede caer de su cama e incluso presentar violentas mordeduras si no se le brinda la protección adecuada. Esta fase en la cual los músculos tienden a contraerse y relajarse de manera alterna, puede durar hasta cerca de un minuto. (Rojas, 2015, p. 548).

Los movimientos musculares disminuyen su intensidad y frecuencia paulatinamente hasta que finalizan. Después de una convulsión, la paciente entra en un estado de coma, cuya duración es variable, y luego recupera en algún grado la conciencia después de cada evento. En casos realmente severos, el coma persiste de una convulsión a otra, y la paciente puede incluso morir antes de despertar. En circunstancias raras, una única convulsión puede seguirse de un coma persistente, aunque por lo general, en los casos que se da la muerte materna, esta se da luego de múltiples convulsiones frecuentes. (Rojas, 2015, p. 548).

La labor de parto puede empezar en forma espontánea poco después de que inician las convulsiones y progresar rápidamente, cuando la eclampsia sucede antes del parto. Si esto ocurre durante la labor de parto, las contracciones puede aumentar en frecuencia e intensidad y se puede acortar la duración de la labor. Debido a la falta de oxígeno materna y la acidosis láctica causada por las convulsiones, no es inusual el establecimiento de una bradicardia fetal posterior a la convulsión. (Fonseca, 2013, p. 155).

El anticonvulsivante preferido para tratar y prevenir ataques en eclampsia es actualmente el sulfato de magnesio; no se conoce claramente su mecanismo de acción; sin embargo, se sabe que el magnesio disminuye la liberación de acetilcolina hacia la unión mioneural produciendo depresión del sistema de transmisión neuromuscular para estado neurológico, también produce relajación del musculo liso. (Rojas, 2015, p. 548).

Una vez que se detenga la convulsión es importante mantener a la paciente medicada, por lo que se debe colocar una vía en la vena de forma segura y suministrarle una dosis de

carga de sulfato de magnesio (4-6g diluida en 250mL de suero fisiológico). Si la paciente vuelve a convulsionar después de la administración de la dosis de carga, es conveniente administrar por vía intravenosa rápida (bolo) 2g en 3-5 min, y posteriormente una infusión intravenosa continua de 2gr por hora. (Rojas, 2015, p. 548).

Aproximadamente un 10-15% de las mujeres tendrán una segunda convulsión al recibir una dosis de carga, por lo cual se deben monitorear los niveles séricos de magnesio en la paciente; si este se encuentra por encima de los 10mg/dl, se debe reducir la dosis de mantenimiento. La toxicidad por magnesio ha sido una de las causas de muerte; las pacientes que han tenido convulsiones repetidas pueden presentar niveles de presión de oxígeno en sangre arterial baja; esto indicaría que se está presentando una neumonitis por aspiración o por una depresión respiratoria, recordando que el bicarbonato se aplicará hasta que el pH descienda a 7, como último manejo. (Rojas, 2015, p. 548).

Es importante evitar la polimedicación. Al ser esta patología bastante complicada, el uso de medicamentos que no sean necesarios podría aumentar aún más los daños en el feto; además, se deben tener presentes las posibles interacciones que se puedan producir. No se recomienda la combinación de diazepam y fenitoína, ya que es extremadamente peligroso, porque produce depresión materno-fetal del sistema nervioso central y respiratoria. (Rojas, 2015, p. 548).

En comparación con la fenitoína, el sulfato de magnesio se asoció con una reducción significativa en la recurrencia de convulsiones. También se observó una reducción asociada al uso del sulfato de magnesio en el riesgo de neumonía, respiración e ingreso a la unidad de cuidados intensivos, muertes neonatales, ingreso a la unidad de terapia intensiva neonatal en comparación con la fenitoína. (Rojas, 2015, p. 548).

Los autores Ming y Gin (2017) mencionan en un artículo que, con la atención obstétrica moderna, la eclampsia puede presentarse sin hipertensión o proteinuria previa marcada, y hasta el 40% de los casos ocurren después del parto, a menudo más de 48 horas después del parto. Las prioridades en el tratamiento de las convulsiones eclámpicas son la protección de las vías respiratorias, la oxigenación, la terminación y la prevención de las convulsiones. (pp. 680-681).

La entrega del feto debe considerarse después de la estabilización materna. Los pacientes deben colocarse en posición izquierda-lateral y recibir oxígeno. Se puede administrar una dosis adicional de carga de 2 g de sulfato de magnesio si el paciente ya está en tratamiento con magnesio. Aproximadamente el 10% de los pacientes eclámpicos tendrán una convulsión recurrente a pesar de recibir magnesio. (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

Las convulsiones prolongadas pueden ser interrumpidas por diazepam 5-10 mg por vía intravenosa. Si las convulsiones son refractarias, se administrarán tiopental y suxametonio y se asegurará la vía aérea. (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

Adicionalmente, se desconoce el mecanismo de acción del sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones eclámpicas. Pero se dice que parte de la acción del fármaco puede ser la reducción del vasoespasmo cerebral a través del antagonismo del calcio en los canales de la membrana o en los sitios intracelulares. También se dice que, la actividad anticonvulsiva del magnesio puede estar mediada por bloqueo o supresión de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

Es conveniente referirse al hecho de que el magnesio amplifica la liberación de la prostaciclina por el endotelio vascular, y esto puede inhibir la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La ecografía Doppler sugiere que el magnesio vasodilata los vasos sanguíneos intracraneales de menor diámetro, y algunos de sus efectos pueden ser aliviar la isquemia cerebral. El medicamento tiene efectos tocolíticos, como vasodilatador general leve y como antihipertensivo y aumenta el flujo sanguíneo renal y uterino. (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

El riñón excreta rápidamente el magnesio. La vida media en pacientes con función renal normal es de 4 horas y el 90% de la dosis se excreta 24 horas después de la infusión. Cuando hay insuficiencia renal u oliguria, la dosis debe reducirse y la concentración sérica debe ser monitorizada. La concentración de suero objetivo sugerida para la preeclampsia grave es de 2-3,5 mmol/L. (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

La toxicidad del magnesio se asocia con debilidad muscular y puede conducir a la parálisis respiratoria ($>7.5\text{mmol/L}$). El aumento del tiempo de conducción con intervalos PR y QT aumentados y duración del QRS puede conducir a bloqueo sinoatrial y atrioventricular

(>7,5 mmol/L) y paro cardiaco en diástole (>12,5 mmol/L). La toxicidad es improbable cuando hay reflejos tendinosos profundos (el miembro superior debe ser utilizado durante la analgesia epidural). (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

Esta puede ser tratada con pequeñas dosis intravenosas de calcio y un aclaramiento mejorado con terapia de reemplazo renal cuando se asocia con insuficiencia renal. Otros efectos adversos reportados del magnesio incluyen la muerte por sobredosis, aumento del sangrado, disminución de la dilatación cervical y aumento del riesgo de edema pulmonar. El magnesio atraviesa la placenta y puede causar flacidez neonatal y depresión respiratoria. (Ming y Gin, 2017, pp. 680-681).

Otros fármacos anticonvulsivantes.

Si ocurren convulsiones repetidas a pesar de los niveles terapéuticos de magnesio, se pueden considerar anticonvulsivos convencionales, pero es importante excluir otras causas de convulsiones. Aunque el diazepam y la fenitoína son inferiores al magnesio para prevenir las convulsiones eclámpticas, estos agentes pueden ser considerados cuando este está contraindicado (por ejemplo, insuficiencia renal, debilidad muscular, alergia). (Ming y Gin, 2017, p. 681).

El diazepam administrado en bolo por vía intravenosa podría ser considerado para el tratamiento inmediato de convulsiones mientras se prepara para la terapia con magnesio. La infusión intravenosa se ha utilizado (40 mg de diazepam en 500 ml de solución salina normal) como profilaxis cuando la terapia con magnesio está contraindicada. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

La fenitoína se administra como una dosis de carga intravenosa inicial de 10 mg/kg seguida 2 horas después por 5 mg/kg. Las dosis se diluyen en solución salina normal y no se administran a más de 50 mg/min. El electrocardiograma y la presión arterial deben ser monitoreados. La dosis de mantenimiento se inicia 12 horas después del segundo bolo y se administran cada 8 horas (200 mg por vía oral o intravenosa). Sin embargo, no hay consenso sobre el régimen óptimo de dosificación. El monitoreo del nivel de fenitoína es necesario para evitar la toxicidad. (Ming y Gin, 2017, p. 681).

Eficacia clínica del tratamiento con sulfato de magnesio.

El ensayo multinacional del Grupo Colaborativo de Eclampsia fue fundado en parte por la OMS y coordinado por la Unidad Nacional de Epidemiología Perinatal de Oxford. Este estudio involucró 1687 mujeres con eclampsia, que fueron separadas en forma randomizada a diferentes regímenes anticonvulsivantes. En un cohorte, 453 mujeres fueron asignadas a sulfato de magnesio y comparadas a 452 mujeres que recibieron diazepam. (Fonseca, 2013, p. 159).

En un segundo cohorte, otras 388 mujeres eclámpticas fueron asignadas a sulfato de magnesio y comparadas a 387 a las que se les brindó fenitoína. En resumen, la terapia con sulfato de magnesio estuvo asociada con una disminución significativa en la tasa de convulsiones recurrentes -9 vs 23%- y una menor tasa de mortalidad materna -3 vs 4.8%- comparadas contra las drogas de control. (Fonseca, 2013, p. 159).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este apartado se podrá encontrar el tipo de investigación a realizar, las fuentes de información utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión, las categorías de análisis, el proceso para recolección y análisis de los datos y el cronograma.

Método

En la presente investigación se realizara un enfoque cualitativo, el cual según Hernández, Fernández y Baptista (2014) utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. (p. 7).

Para el proceso de recolección y análisis de la información se seguirán las siguientes fases:

Fase I

Se realiza la búsqueda de información en bibliotecas, bases de datos electrónicas y posteriormente se procede con la lectura de toda la bibliografía consultada y se lleva a cabo la interpretación de los datos. Las ideas más importantes son las que se extraen y se desarrollan en el marco referencial, ya sea exponiendo la idea del autor como cita textual o utilizando la paráfrasis, y en algunos casos nuestro criterio personal, sin perder la esencia de lo que el autor menciona.

Fase II

En esta fase se organiza la información, se clasifican los estudios según criterios de inclusión y se verifica que se cuente con todo el material que se necesita para la justificación del proceso de investigación. Además, se debe tomar en cuenta que este cumpla con los objetivos propuestos.

Fase III

En este caso se clasifican cada uno de los estudios por medio de categorías de análisis, según los temas, capítulos o subcapítulos de la investigación.

Fase IV

Se analizan los artículos mediante una revisión, valoración y análisis con el fin de determinar su utilidad y realizar el capítulo IV y V de la presente investigación.

Fuentes de información

Para el desarrollo del presente estudio, y como se mencionó anteriormente, se utilizaron tanto bases de datos electrónicas como distintas bibliotecas nacionales. Algunas bases consultadas fueron EBSCO, MEDLINE, PUBMED, CIMED, BINASSS; además las Bibliotecas de las Universidades Nacionales que imparten la carrera de Farmacia, como: Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad Latina (ULATINA).

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión para cada uno de los artículos, estudios e investigaciones que se irán a utilizar, deberán contener los siguientes temas:

- Sistema cardiovascular.
- Hipertensión arterial.
- Embarazo.
- Trastornos hipertensivos en el embarazo.
- Pre-eclampsia y eclampsia.
- Epidemiología.
- Factores de riesgo.
- Fisiopatología.
- Tratamiento utilizado en Costa Rica vs. tratamiento utilizado a nivel mundial.

Dentro de los criterios de exclusión se entenderán todas aquellas fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente. Además, no se tomarán en cuenta estudios, investigaciones o artículos que comprendan un periodo de publicación mayor a diez años.

Categorías de análisis

Tabla 2. Categorías de Análisis

Categorías de Análisis	Definición conceptual
Presión arterial	Presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que la contienen. Es máxima en la raíz de la aorta y arterias (presión arterial) y va disminuyendo a lo largo del árbol vascular, siendo mínima en la aurícula derecha. La sangre fluye a través de los vasos conforme a un gradiente de presión entre la aorta y la aurícula derecha. (Tortosa, s.f.).
Embarazo	Proceso en el que ocurren numerosos cambios físicos, hormonales y emocionales en el organismo de la mujer. Al igual que cualquier otra condición humana, los cambios traen además añadidos riesgos de desarrollar numerosas patologías. Estos pueden variar desde molestias leves, como las emesis propias del inicio del embarazo, hasta situaciones que corresponden a una verdadera emergencia que pone en peligro inmediato la vida de la mujer y el feto. (Zúñiga, 2011).
Hipertensión arterial	Según Gamboa y Rospigliosi, (2010) la hipertensión arterial es una manifestación de la pérdida de autorregulación en la interacción del flujo sanguíneo con el volumen de sangre circulante, y las resistencias periféricas de los vasos sanguíneos; dicha pérdida de autorregulación genera un desequilibrio en la relación entre el flujo sanguíneo y las resistencias periféricas.
Trastornos Hipertensivos del embarazo	Son la complicación médica más común en el embarazo que afecta a aproximadamente entre el 5 y el 10% de todas las mujeres gestantes. Dentro de los trastornos mencionados se

	encuentran: hipertensión en el embarazo, hipertensión gestacional, hipertensión crónica en el embarazo, hipertensión transitoria, pre-eclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp.
Pre-eclampsia	Síndrome que se distingue por la coexistencia de vasoespasmo que disminuye la perfusión sistémica y la activación de los sistemas de coagulación; aparece después de la vigésima semana de embarazo o en el posparto.
Eclampsia	Se refiere al desarrollo de convulsiones generalizadas y/o coma, en una mujer embarazada con pre-eclampsia en ausencia de otras causas.
Factores de riesgo	Se ha reportado que la pre-eclampsia se asocia con un antecedente previo de pre-eclampsia, un índice de masa corporal elevado, antecedente familiar de hipertensión, falta de control prenatal, la primiparidad, la primipaternidad y el cambio de pareja. (Morales, 2010).
Tratamiento farmacológico	Sulfato de magnesio.

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se desarrollarán tres secciones: análisis de la epidemiología, tratamiento farmacológico y factores de riesgo, con el fin de dar respuesta a los objetivos propuestos y verificar o rechazar su cumplimiento, utilizando como respaldo los artículos publicados por los diferentes autores mencionados en el capítulo II.

Análisis Epidemiológico de la Pre-eclampsia

Con respecto a la epidemiología, según la investigación realizada, todos los autores concuerdan con que los trastornos hipertensivos del embarazo son la primera causa de mortalidad materna a nivel mundial. Según la OMS, cada día mueren aproximadamente 830 mujeres por causas prevenibles relacionadas con el embarazo y el parto.

La incidencia de pre-eclampsia es mayor en países en desarrollo que en los países desarrollados, lo cual se fundamenta con lo publicado en la OMS en setiembre de 2016; en una nota descriptiva se menciona que: “un 99% de la mortalidad materna corresponde a los países en desarrollo”.

Lo mencionado anteriormente se puede deber al hecho de que en los países en vías de desarrollo se vuelve más difícil el acceso a los servicios de salud, ya que estamos hablando de que son países que poseen niveles económicos más bajos como para implementar servicios de salud que puedan atender a toda la población de forma gratuita o a bajo costo, lo cual no brinda las condiciones idóneas para que las pacientes puedan llevar un control prenatal adecuado y tener acceso a los medicamentos y servicios médicos que necesitan para salvaguardar su vida y la del bebé.

Cabe agregar que, haciendo referencia a la publicación antes mencionada de la OMS, en la cual se habla sobre la mortalidad materna, se dice que esta es mayor en las zonas rurales y en las comunidades más pobres. Esto se relaciona mucho con el párrafo anterior, ya que la pobreza es un indicio de inaccesibilidad a los servicios de salud, lo cual afecta directamente al hecho de que los porcentajes de morbilidad materna y fetal se mantengan en el mismo rango según las publicaciones de los diferentes autores mencionados en el capítulo II.

Análisis del Tratamiento Farmacológico de la Pre-eclampsia

En esta sección se realizará una comparación entre los diferentes tratamientos que se utilizan en Costa Rica con los utilizados a nivel mundial, y así poder dar una respuesta a la pregunta planteada al inicio de la tesis.

Esta categoría es la base de la investigación, por lo cual es de suma importancia realizar un análisis exhaustivo sobre todos los tratamientos y posibles terapias que estén en desarrollo para así observar si existe diferencia entre ellos con el paso de los años y ver cuánto han mejorado para ayudar con el bienestar de la salud materna y fetal.

Como resultado del trabajo realizado, lo que nos llama más la atención es que se realiza una subdivisión de la pre-eclampsia, con el fin de separar las técnicas utilizadas para tratar la enfermedad según las condiciones de la paciente e individualizar cada una de ellas y así mejorar la atención brindada para proteger la vida de la madre y el feto; esto es lo más importante para nosotros como profesionales de la salud.

La subdivisión mencionada anteriormente se refiere a categorizar la severidad de la enfermedad en leve y severa. Existe cierta controversia entre la forma en la que se aborda cada una de estas, debido a que, por ejemplo, los autores Romero, Morales, García y Peralta consideran que en la pre-eclampsia leve se debe manejar el tratamiento expectante.

El Dr. Fonseca, por otra parte, explica que el manejo expectante debe utilizarse para tratar la pre-eclampsia severa; además, dice que este es eficaz solamente en un intervalo corto de tiempo desde el momento de la admisión de la paciente hasta el nacimiento. Uno de los principales problemas es que no existen estudios comparativos que demuestren de alguna manera que los resultados perinatales mejoran.

El tratamiento establecido para tratar la pre-eclampsia severa es más específico, y toma en cuenta algunas medidas importantes que se deben llevar a cabo para procurar la mejoría de la paciente y evitar complicaciones mayores que conlleven a la muerte a la madre, al feto o ambos. Lo más importante es controlar la presión arterial materna y fetal, ya que esta es muy variable y se puede alterar fácilmente.

Se debe monitorear al bebé, su frecuencia cardiaca, sus movimientos para saber si está bien o si ha sufrido alguna complicación que deba ser abordada a tiempo para evitar su muerte.

La atención posparto es importante, porque muchas mujeres desarrollan pre-eclampsia después del parto, y a veces nos restringimos a cuidar y vigilar a la madre solo cuando está en proceso de gestación. Se debe mantener en cuidados intensivos al menos 24 horas después del parto para detectar si existen anomalías con su presión arterial.

Según la bibliografía consultada, el sulfato de magnesio parece ser el único tratamiento ampliamente estudiado y del cual se tiene la mayor documentación que respalda su eficacia. Como todo medicamento tiene efectos secundarios y algunos autores (Fonseca, Guzmán y Morales, Chacón) mencionan la posibilidad de que este genere intoxicación si se administra en altas dosis, lo cual empeoraría el cuadro.

Con respecto al mecanismo de acción del sulfato de magnesio, este cuando se administra por vía oral promueve la evacuación intestinal, causando la retención osmótica del líquido que distiende el colon con actividad peristáltica incrementada. Por vía parenteral, disminuye la acetilcolina en las terminales nerviosas motoras y actúa sobre el miocardio disminuyendo la tasa de formación del impulso del nodo S-A y prolongando el tiempo de conducción. (Drug Information Handbook International, 2006, p. 1044).

Este medicamento se utiliza en ambas patologías ya que, como podemos observar en el párrafo anterior, según su mecanismo de acción, este actúa sobre los sistemas que se ven afectados en cada una de las enfermedades.

En Costa Rica, la pre-eclampsia se trata según la severidad que está presente; para eso se clasifica en pre-eclampsia leve y pre-eclampsia severa, con el fin de individualizar la terapia con la cual se va a tratar la enfermedad. Básicamente se habla sobre tratamiento ambulatorio y hospitalización, esta última en el caso de encontrarnos con la forma grave de la patología. Lo principal es mantener controlados los niveles de magnesio en sangre, no tanto por su efecto hipotensor sino más que todo debido a su acción anticonvulsivante.

Según se ha visto a lo largo de la investigación, existe otro tratamiento que funciona como antagonista del sulfato de magnesio en caso de que este produzca un cuadro de

intoxicación en la paciente. El gluconato de calcio se utiliza en casos en donde se alcanzan niveles plasmáticos elevados de magnesio, lo cual puede provocar depresión respiratoria, que puede complicarse y generar un paro cardiorrespiratorio.

Normalmente se utiliza junto con la suspensión del sulfato de magnesio, para revertir la depresión respiratoria; esto sucede ya que el calcio modera la excitabilidad y el desempeño del corazón y permite una función cardíaca normal. El inconveniente que se presenta es que los efectos del calcio son de corta duración, por lo que se debe administrar más de una dosis.

Otros tratamientos utilizados son los fármacos antihipertensivos, los cuales pueden dañar al feto, ya sea indirectamente, disminuyendo el flujo sanguíneo placentario, o de manera directa alterando su circulación cardiovascular. Tienen efecto principalmente para disminuir la presión arterial; los más utilizados y de los cuales se encontró la mayor información posible que respalda su uso fueron: el labetalol, la hidralazina y la nifedipina.

Con referencia a lo anterior, los autores Romero, Morales, García y Peralta explican que cuando se compara la hidralazina con la nifedipina y el labetalol, esta primera se asocia más con efectos colaterales como por ejemplo; hipotensión arterial materna, mayor número de cesáreas, más casos de desprendimiento prematuro de placenta y más alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal.

Esto puede producirse debido a que el mecanismo de acción de este fármaco implica una vasodilatación directa de las arteriolas (con un pequeño efecto en las venas) con disminución de la resistencia sistémica, y los efectos antes mencionados se relacionan directamente con este mecanismo, porque estos se podrían producir a partir de la vasodilatación. (Drug Information Handbook International, 2006, p. 845).

En efecto, según Gutiérrez (2008), la hidralazina es un medicamento seguro para administrar en pacientes embarazadas, aunque se ha informado sobre la aparición de un síndrome similar al lupus tanto en la madre como en el neonato. Es un vasodilatador de arteriolas periférico, y ha sido el fármaco de elección para muchos obstetras en el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo.

Existen pocos datos sobre su uso prolongado y durante el primer trimestre, por lo que se recomienda reservarlo para crisis hipertensivas y para pacientes refractarios a otros

tratamientos. El aspecto más problemático que se encuentra al utilizar este medicamento o cualquier antihipertensivo es la hipotensión, debido a que se utilizan dosis excesivas o se incrementa la frecuencia de administración.

Este autor habla sobre un meta-análisis que se realizó, en el cual concluyeron que la hidralazina no es de los mejores medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo. Este fue considerado menos eficaz que el nifedipino e igualmente eficaz al labetalol, contradictoriamente con otros estudios, artículos, los cuales mencionan que la hidralazina es el fármaco de elección sobre estos otros medicamentos mencionados. (pp. 44-45).

Como se puede observar en la tabla 4, la hidralazina, según estos autores Rosas Peralta *et al.*, es el fármaco de elección en la hipertensión aguda severa/crisis hipertensivas, lo que genera la duda sobre cuáles autores tendrán la razón. Por esto es importante continuar con las investigaciones al respecto, para así tomar la decisión correcta al momento de tratar a las pacientes y así disminuir la mortalidad materna, que durante muchos años se ha mantenido en los mismos porcentajes.

Hecha la observación anterior, se puede continuar hablando sobre el nifedipino, el cual es un antagonista de los canales de calcio; se dice que su mecanismo de acción se basa en inhibir la entrada de calcio extracelular a través del miocardio y los poros de las membranas vasculares que son selectivos para iones específicos. Los niveles de calcio en el suero permanecen inalterados. Se cree que inhibe esta entrada obstruyendo físicamente los canales.

Se utiliza principalmente en las etapas finales de la gestación. Tiene un efecto tocolítico y puede potenciar el efecto bloqueante del sulfato de magnesio sobre el músculo esquelético. La disminución en el calcio intracelular inhibe los procesos contráctiles de células del músculo liso, causando dilatación de las arterias coronarias y sistémicas. Esto produce un aumento en la entrega de oxígeno al tejido del miocardio, disminución de las resistencias periféricas totales, la tensión arterial sistémica disminuida.

Como puede observarse en la tabla 3, los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) están totalmente contraindicados en el embarazo, porque provocan disminución de

los niveles de líquido amniótico (oligohidramnios), estenosis de la arteria renal fetal, muerte fetal, disgenesia tubular renal, anuria e hipoplasia craneal y pulmonar. (Chacón, 2004, pp. 97-98).

Tabla 3. Agentes farmacológicos para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en el embarazo

Tratamiento farmacológico	Dosis diaria (vía oral)	Notas	Contraindicaciones
Betabloqueantes de los receptores			
Labetalol	100 mg-2.4 g, 2 o 3 dosis divididas al día.	-Puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar la respuesta fetal al estrés hipóxico. -Genera una disminución de la frecuencia cardíaca fetal. -Puede asociarse con hipoglucemia neonatal en dosis más altas.	Asma. Insuficiencia cardíaca Congestiva. Bradicardia materna Severa.
Atenolol	25-50 mg, una vez al día.	Se lo relaciona con bajo peso al nacer cuando se empezó a administrar en el primer trimestre	
Alfabloqueantes			
Metildopa	250 mg-3 g, 2 o 3 dosis divididas al día.	-Fármaco de elección. -Perfil bien documentado de seguridad de hasta 7.5 años de los lactantes expuestos. -Se la asocia con hipotensión leve en los bebés en los primeros dos días de vida. -Puede causar anemia hemolítica autoinmune.	-Enfermedad del hígado. -Porfiria aguda. -Precaución en la depresión (metildopa).
Clonidina	150 mcg-1.5 mg, 3 dosis divididas	Los datos de seguridad son	

	al día.	comparables a los de la metildopa, pero no hay datos de seguimiento a largo plazo.	
Bloqueadores de los canales de calcio			
Nifedipina (liberación modificada)	20-80 mg, 2 tomas al día.	-Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza y enrojecimiento. -Puede inhibir el trabajo. -Posibles acciones sinérgicas con el sulfato de magnesio.	Estenosis aórtica avanzada.
Amlodipino	5-10 mg, una vez al día.	-No hay informes en el embarazo humano. -La lactancia materna no se recomienda, dado que se desconoce si hay excreción en la leche.	
Verapamilo	240-480 mg, 2-3 dosis divididas al día.	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas.	
IECA / ARA II			
Están contraindicados en el embarazo. Están relacionados con la pérdida fetal en animales. En el embarazo humano, están relacionados con abortos involuntarios, defectos cardiacos, fetopatía, anuria neonatal, hipoplasia craneal neonatal.			

Fuente: Rosas, M., Borrayo, G., Madrid, A., Ramírez, E. y Pérez, G. (2016). Hipertensión arterial y embarazo.

En la tabla 4 se resumen los tratamientos utilizados cuando las pacientes presentan crisis hipertensivas. Tal como se menciona en el capítulo II, estos son los fármacos de elección en pacientes embarazadas y son los que básicamente se encontraron en todos los artículos que incluye esta revisión. Estos fármacos son los que cuentan con mayor investigación publicada y cuentan con el respaldo necesario para ser utilizados en las pacientes siempre y cuando no presenten alguna contraindicación que limite su uso.

Tabla 4. Agentes farmacológicos para el control de la hipertensión aguda severa/crisis hipertensiva

Fármacos	Dosis	Notas
Hidralazina	Bolo: 5 mg seguidos de 5-10 mg cada 20-30 minutos o infusión de 0.5 a 10 mg por hora.	-Fármaco de elección. -Algunos en asociación con sufrimiento fetal conduce a partos quirúrgicos.
Labetalol	50 mg por vía intravenosa durante al menos 1 minuto, repetidos después de 5 minutos a una dosis máxima de 200 mg.	-Menor incidencia de efectos secundarios maternos, como los episodios de hipotensión aguda y la bradicardia materna.
Nifedipino (acción corta)	10-30 mg dosis oral, repetir en 45 minutos si es necesario.	-Bradicardia fetal asociada con hipotensión aguda grave. -Preparaciones de acción prolongada preferidas. -Las preparaciones de acción corta no son aprobadas por la FDA de los Estados Unidos o el BNF del Reino Unido para el manejo de la hipertensión.
Nitroprusiato	Infusión constante de 0.5-1.5 mcg/ kg/min.	-Solo considerado para la hipertensión grave que es una amenaza para la vida. -La toxicidad del cianuro es posible si se usa durante más de 4 horas. Además hay riesgo de síncope cardioneurogénico.

Fuente: Rosas, M., Borrayo, G., Madrid, A., Ramírez, E. y Pérez, G. (2016). Hipertensión arterial y embarazo.

En el tratamiento también se encuentran referencias que hacen mención a la utilización de dosis bajas de aspirina (Briceño, C. y Briceño, L.). Básicamente esta actúa sobre la ciclooxigenasa y lo que provoca es inhibición de la producción de tromboxano, la cual está relacionada con la fisiopatología de la enfermedad. Se utilizan dosis bajas, debido a que en el embarazo siempre las concentraciones de fármaco en sangre aumentan y procuramos salvaguardar la vida de ambos.

Con respecto a las posibles nuevas terapias que están en etapas de desarrollo, se dice que están relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad, por ejemplo, para mencionar el estrés oxidativo, este se relaciona con vitaminas antioxidantes, las cuales se dice que podrían

ejercer algún efecto sobre la pre-eclampsia. Sin embargo, esto fue descartado porque según una serie de meta-análisis realizados parece que más bien causan efectos adversos en el embarazo.

Otra opción que está en estudio es el tratamiento con nitratos, ya que estos ayudan a mejorar la producción de óxido nítrico, la cual es deficiente en la pre-eclampsia. El representante de este grupo es la nitroglicerina, aunque no se cuenta con evidencia suficiente para garantizar que esta terapia funcionaría de manera eficiente.

Esto son solo opciones que se manejan, ya que no se cuenta con los ensayos clínicos necesarios aún para demostrar su eficacia, y se está trabajando en ello para ver de qué forma se logra disminuir la mortalidad generada por esta patología. Las estatinas son una opción que hasta el momento solo ha sido probada en animales, y se están realizando pruebas en fases tempranas de ensayos clínicos para evaluar su uso en humanos; se cree que al tener relación la pre-eclampsia con las dislipidemias, esta pueda ser una opción a considerar en la terapia.

Con respecto a la eclampsia, se cuenta con poca información, ya que básicamente el tratamiento se restringe al sulfato de magnesio y a algunos fármacos anticonvulsivantes como la fenitoína y el diazepam. Lo más importante, primero que todo, es controlar la convulsión previniendo el daño que la paciente pueda sufrir, ya que estas convulsiones generalmente son bastante agresivas y la gestante puede sufrir daños físicos graves e incluso se puede ahogar y sufrir un paro respiratorio.

La fenitoína y el diazepam son inferiores al sulfato de magnesio para tratar las convulsiones, pero aun así son eficaces y pueden ser tomados en cuenta cuando exista alguna contraindicación en la paciente con respecto al uso del magnesio. Estos se pueden administrar por vía intravenosa mientras se prepara a la paciente para la terapia con el sulfato. Las dosis pueden variar según el médico, las características de la paciente e incluso de un lugar a otro; esto porque cada país tiene sus propios protocolos de administración de fármacos y se recomienda observar constantemente los niveles séricos para evitar intoxicaciones.

Análisis de los Factores de Riesgo de la Pre-eclampsia

La pre-eclampsia es una enfermedad que afecta diferentes sistemas del organismo y es de origen placentario, por lo cual las situaciones médicas que condicionen una predisposición a la disfunción vascular, tales como la hipertensión crónica, la diabetes mellitus, obesidad, lupus eritematoso sistémico o trombofilia, se relacionan con la pre-eclampsia. Por lo tanto, la identificación de estos al inicio del embarazo es un paso fundamental para decidir qué tipo de control se debe llevar a cabo con cada paciente, y así orientar los recursos de la mejor manera.

Se puede observar que, según los artículos consultados, los autores concuerdan con que los factores de riesgo más importantes se relacionan con la edad de la madre, patologías crónicas relacionadas todas entre si y que provocan daño en el flujo sanguíneo, cambio de pareja, historia familiar, primer embarazo y factores ambientales. Cada uno de ellos se explicará más adelante para comprender mejor la relación que tienen estos con la pre-eclampsia.

En lo que se refiere a la edad materna, esta aumenta la incidencia de pre-eclampsia, debido a que la edad avanzada de la madre se relaciona con el hecho de que las pacientes pueden tener patologías asociadas como hipertensión crónica o diabetes. Por ejemplo, en un estudio demográfico realizado en Estados Unidos se sugiere que el riesgo de pre-eclampsia aumenta un 30% por cada año adicional a partir de los 34 años, mientras que las edades inferiores no han mostrado tener relación con el riesgo de PE.

Muchos estudios manifiestan que uno de los principales factores de riesgo son las edades extremas de la mujer embarazada; su riesgo se duplica debido a que al ser mujeres mayores de 35 años padecen con mayor frecuencia enfermedades crónicas vasculares y esto facilita el surgimiento de la PE. Mientras que por otro lado las pacientes muy jóvenes son afectadas por el hecho de que presentan con mayor frecuencia placentas anormales, lo cual da crédito a la teoría de la placentación inadecuada como causa de la PE.

Existe cierta contradicción entre los autores al momento de referirse a las pacientes jóvenes, ya que por un lado se habla sobre el hecho de que estas no tienen relación con el riesgo de sufrir pre-eclampsia, pero, por otro lado, se dice que son afectadas por presentar placentas anormales, lo cual tiene estrecha relación con una de las causas de la PE. Sería

importante investigar más sobre si existe relación o no entre la edad en mujeres adolescentes jóvenes y el riesgo de sufrir pre-eclampsia, ya que las investigaciones publicadas se enfocan en las mujeres mayores de 35 años y no existe mucha información sobre edades inferiores.

Otro factor de riesgo importante es la raza negra, la cual se estima que es una de las causas más frecuentes para desarrollar PE, por el hecho de que la hipertensión arterial crónica se presenta más en estas personas y con más severidad que en otras.

La historia familiar de PE aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad en hijas y hermanas de mujeres que presentaron esta patología en su embarazo, con un riesgo de 4 a 5 veces más cuando se embarazan, mientras que, los familiares de segundo grado tienen un riesgo de 2 a 3 veces más, comparado con aquellas mujeres que no tienen antecedentes familiares de pre-eclampsia.

Entre un 20-50% de las pacientes que presentaron la enfermedad durante el embarazo anterior sufren una recurrencia de la enfermedad en su siguiente gestación. Este proceso se justificaría por el hecho de que existe una susceptibilidad para padecer PE en toda mujer que la sufre, y en esto jugaría un papel esencial el factor genético utilizando como mediador al sistema inmunológico.

La presencia de hipertensión arterial crónica en la madre es un factor de riesgo, debido a que muchos estudios manifiestan que la enfermedad hipertensiva del embarazo se agrega a la hipertensión arterial preexistente. La hipertensión arterial crónica produce lesión vascular por diferentes mecanismos, lo cual puede condicionar una oxigenación inadecuada del trofoblasto y favorecer el surgimiento de la PE.

La obesidad es un factor de riesgo para la PE, debido a que en esta los adipocitos secretan el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), lo que produce lesión vascular y empeora el estrés oxidativo. Existe mayor riesgo a medida que aumenta el Índice de Masa Corporal (IMC); este se duplica si se compara mujeres con IMC normal contra aquellas que presenten un IMC aumentado y casi se triplica cuando el IMC supera los 30kg/m².

Por otro lado, el hecho de que la paciente sufra Diabetes Mellitus puede afectar la perfusión útero-placentaria; esto sucede porque existe aumento del estrés oxidativo y del daño

endotelial; además se favorece el surgimiento de la PE, que es 10 veces más frecuente en las pacientes que padecen esta enfermedad.

La enfermedad renal crónica (nefropatías) es un factor de riesgo, ya que se produce una placentación anormal, los vasos renales y de todo el organismo se encuentran afectados. La Diabetes y la Hipertensión favorecen el desarrollo de PE, ya que estas patologías están asociadas directamente con daño renal; todo es un conjunto, si existe alguna de estas probablemente la otra estará presente también.

La mujer que tiene su primer embarazo llamada “primigesta” tiene mayor susceptibilidad de desarrollar PE que las multíparas; esto se debe a que durante el primer embarazo se produce un mecanismo inmunológico a causa de la pre-eclampsia; tal es el caso que el feto y la placenta poseen antígenos paternos, los cuales no son reconocidos por el organismo materno; entonces el sistema reticuloendotelial no eliminaría los antígenos del feto, estos pasan directo a la circulación materna, se producen inmunocomplejos y se depositan en los vasos sanguíneos provocando lesión vascular y activación de la coagulación con terribles consecuencias para el feto y la madre.

Asimismo, se ha dicho también que la mujer primigesta, por no haber tenido sometido previamente el útero a la distensión de un embarazo, tiene durante toda su evolución un mayor tono del miometrio que, por compresión, disminuye el calibre de las arterias espirales, y esto limita la perfusión sanguínea a esta zona, con la consecuente posibilidad de hipoxia trofoblástica, fenómeno que también ha sido implicado en la génesis de la PE.

La sobredistensión uterina (embarazo gemelar) se debe a la sobredistensión del miometrio; el mecanismo se manifiesta por una reducción de la perfusión útero-placentaria, produce hipoxia que producirá la enfermedad. Otra teoría es que hay un incremento de masa placentaria; por ende hay mayor cantidad de genes paternos en la placenta.

Existen factores de riesgo ambientales que pueden provocar la pre-eclampsia, entre ellos: malnutrición por defecto o exceso, escasa ingesta de calcio (hipomagnesemia), bajo nivel socioeconómico, cuidados prenatales deficientes y estrés crónico. Seguidamente hablaremos sobre las causas por las cuales se provoca cada uno de ellos.

La malnutrición se justifica por el hecho de que en casos de desnutrición existe déficit de macronutrientes, en especial cuando se acompaña de anemia, ya que esta produce la disminución del transporte de oxígeno, lo que ocasiona la hipoxia del trofoblasto.

El calcio y el magnesio son factores importantes en esta patología; el equilibrio de calcio se afecta por la dilución en el volumen del líquido extracelular; también por hipercalciuria que se debe al incremento de la filtración glomerular durante el embarazo. Mientras que el magnesio es considerado elemento predisponente de la hipertensión; esto se debe a su función reguladora del calcio intracelular y de la conectividad nerviosa.

Muchos estudios han demostrado que los factores sociales juegan un papel importante para desencadenar la pre-eclampsia; tal es el caso que las mujeres de bajo nivel económico no pueden acceder a un centro hospitalario debido a falta de recursos; por ende los controles prenatales son mínimos y hasta en varios casos llegan al trabajo de parto sin ningún control.

Las mujeres sometidas a estrés crónico presentan una elevación en sangre de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que es producida fundamentalmente por la hipófisis, pero también por la placenta. La elevación de esta hormona favorece el incremento de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y este produce un aumento de la presión arterial, pero también actúa sobre la placenta adelantando su reloj biológico, y puede así desencadenarse el parto antes de las 37 semanas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo inicia con el desarrollo de las conclusiones, a las cuales se llegó después de realizar la investigación, y posteriormente se hablará sobre las posibles recomendaciones que se cree son importantes para en un futuro poder ampliar el trabajo y que sea de mucho más provecho para las personas involucradas en ciencias de la salud y población en general.

Conclusiones

La incidencia de pre-eclampsia varía entre el 2-10% de las pacientes embarazadas a nivel mundial, mientras que en Costa Rica varía entre el 7-10%.

La incidencia de la eclampsia y la mortalidad materna son más elevadas en los países en vías de desarrollo.

Es preocupante el hecho que la incidencia de la pre-eclampsia ha aumentado, lo que nos conduce a mejorar como profesionales de la salud dichas estadísticas y hacer conciencia entre nosotros, trabajar en equipo para disminuirlas; esto se puede lograr investigando más posibles terapias que puedan contribuir con el beneficio de las pacientes.

Afecta principalmente a mujeres primigestas menores de 25 años en Costa Rica; a nivel mundial varía según los distintos estudios consultados; algunos hablan sobre rangos entre los 20-35 años de edad.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial, principalmente en el caso de la eclampsia, ya que las convulsiones se pueden originar debido a otras causas diferentes a las producidas en la pre-eclampsia/eclampsia.

Se debe monitorizar en todo momento a la paciente para controlar su presión arterial una vez que se haya realizado el diagnóstico y se confirme la pre-eclampsia, para evitar complicaciones a futuro.

México es el país que cuenta con los porcentajes más altos de morbi-mortalidad materno-fetal, siendo la pre-eclampsia la primera causa de muerte materna.

La prevención se vuelve difícil, debido a que los factores desencadenantes directos no están del todo claros y continúan en investigación, por lo que esta se basa principalmente en la búsqueda de factores de riesgo y la detección temprana para intervenir de la mejor manera posible.

Conocer los factores de riesgo, la fisiopatología, y realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad es de suma importancia para escoger el mejor tratamiento y comenzar a administrarlo lo más rápido posible.

Las complicaciones más frecuentes de la pre-eclampsia son la eclampsia y el síndrome de HELLP; también se pueden encontrar coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hemorragia, edema cerebral e insuficiencia cardíaca.

La hipoxia severa y neumonía por aspiración son las complicaciones más frecuentes de la eclampsia.

El sulfato de magnesio figura como el principal tratamiento utilizado a nivel mundial, tanto para la pre-eclampsia como para la eclampsia.

Se utilizan fármacos antihipertensivos como la nifedipina, el labetalol y la hidralazina, los cuales actúan principalmente disminuyendo la presión arterial.

La hidralazina es el fármaco de elección cuando el sulfato de magnesio está contraindicado.

En Costa Rica existe muy poca información sobre los tratamientos utilizados para tratar la pre-eclampsia/eclampsia.

En nuestro país existen pocas estadísticas que muestren la incidencia que tienen los trastornos hipertensivos del embarazo y su relación con la morbi-mortalidad materno-fetal.

Recomendaciones

Es importante realizar más investigaciones sobre las posibles terapias que se puedan utilizar para disminuir la mortalidad materno-fetal, causada por los trastornos hipertensivos del embarazo.

Realizar campañas de salud en servicios de atención pública y privada para mantener actualizados a los profesionales de ciencias de la salud en el manejo y abordaje farmacológico de la pre-eclampsia/eclampsia, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad.

Concientizar a la población gestante sobre la importancia que tiene llevar un control prenatal adecuado para prevenir estas complicaciones, que pueden acabar con la vida de la paciente o del feto.

Educar a las pacientes embarazadas sobre los hábitos alimenticios, principalmente el consumo de sal, el cual debe ser restringido y aumentar el consumo de calcio, ya que esto se relaciona directamente con los trastornos hipertensivos que se dan en la gestación.

Fomentar la ingestión de antioxidantes es una medida recomendada para la paciente embarazada con antecedentes de pre-eclampsia, esto porque las pacientes embarazadas que no presentan la enfermedad contienen mecanismos antioxidantes que funcionan para controlar la peroxidación lipídica, la cual está involucrada en la disfunción de las células endoteliales asociadas con la pre-eclampsia.

Advertir a las pacientes sobre los signos que podrían manifestar cuando se les administre sulfato de magnesio y cualquier otro fármaco, para que el médico tratante tome las medidas necesarias y así evitar una posible intoxicación, lo cual agravaría el cuadro.

Las pacientes que hayan padecido la enfermedad durante su primera gestación, deben valorar la posibilidad de un nuevo embarazo, ya que el cuadro tiene mayores probabilidades de repetirse, con el consecuente peligro para la vida de la madre y el bebé.

La edad es un factor de riesgo importante, por lo que se recomienda a las pacientes evitar planificar su primer embarazo a edades avanzadas, mayores de 35 años, para no exponer su vida ni la del feto.

Se recomienda que las mujeres tengan una única pareja sexual con la que deseen tener a sus hijos, debido a que, según algunos estudios, existe un efecto protector contra el desarrollo de la pre-eclampsia que proviene de la exposición prolongada a las inoculaciones de esperma de la misma fuente, lo que no sucedería si se cambia de compañero sexual.

REFERENCIAS

- Acosta, J. (2012). Tratamiento de pre-eclampsia-eclampsia en la Atención de Primer Nivel. (Tesis Doctoral). Universidad Veracruzana, Xalapa.
- American Heart Association. (2016). Hoja de Datos. [Archivo de PDF]. Recuperado de https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_316246.pdf
- Arguedas, J. (marzo 2015). Pre-eclampsia y eclampsia: Tópicos en Atención Primaria. Revista Actualización Médica Periódica, 166, 1. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.ampmd.com/main.cfm>
- Avena, J., Joerin, V., Dozdor, L. y Brés, S. (enero 2007). Preeclampsia Eclampsia. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, 165, 21.
- Briceño, C. y Briceño, L. (2009). Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 69(4), 262-268. Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000400008&lng=es&tlng=es
- Brunton, L., Lazo, J., y Parker, K. (2007). Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. México: McGraw-Hill.
- Bullio, A. (2014). Compendio de temas selectos en medicina materno fetal. (Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Materno Fetal). Sistema de Estudios de Posgrado. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Chacón, C. (diciembre 2004). Análisis de la utilización del Sulfato de Magnesio y su efectividad y seguridad en pacientes con preeclampsia severa del Hospital México entre enero y septiembre del 2004. (Tesis Doctoral). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Charles, F., Lora, L., Morton, P. y Leonard L. (2006). Drug Information Handbook International.

- Danmusa, S., Coeytaux, F., Potts, J. y Wells, E. (junio 2016). Scale-up of magnesium sulfate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia in Nigeria. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 134, 233-236. [Archivo de PDF]. Recuperado de www.elsevier.com/locate/ijgo
- Fonseca, G. (2013). Compendio Programa Académico Programa Subespecialidad Médica Fetal. (Compendio Medicina Materno Fetal). Sistemas de Estudios de Posgrado. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Gamboa, R. y Rospigliosi, A. (enero-marzo 2010). Más allá de la hipertensión arterial. *Acta Médica Peruana*, 27(1), 46-47.
- González, P., Martínez, G., García, O. y Sandoval, O. (abril-junio 2015). Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Revista Mexicana de Anestesiología. Anestesiología en Gineco Obstetricia*, 38(1), 118-119. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/rma>
- Gunnarsson, R., Åkerström, B., Hansson, S. y Gram, M. (2016). Recombinant alpha-1-microglobulin: a potential treatment for preeclampsia. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1-7. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.a1m.se/wp-content/uploads/2017/01/Drug-Discovery-Today-2016.pdf>
- Guzmán, N. y Morales, M. (2010). Sulfato de Magnesio como tratamiento profiláctico de la crisis convulsiva en pacientes con trastornos hipertensivo en el embarazo. (Tesis Doctoral). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Jiménez, R., López, M. y Santalla, A. (s.f.). Predicción de Preeclampsia. Factores de Riesgo.
- Leis, M., Rodríguez, M. y García, M. (2010). Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia/eclampsia. *Ginecología y Obstetricia México*, 78(6), 488-490.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M. y Portolés, A. (2008) Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Matías de la Cruz, R. (2013). Factores Predisponentes de la Preeclampsia en mujeres de 13 a 20 años en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor desde Septiembre del

- 2012 a Febrero del 2013. (Tesis Doctoral). Universidad de Guayaquil, Ecuador. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/2037/1/TESIS%20COMPLETA.pdf>
- Ming, W. y Gin T. (2017). Preeclampsia and Eclampsia. Descargado de ClinicalKey.es desde Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, BINASSS febrero 08, 2017.
- Mora, J. (2012). Preeclampsia. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, LXIX (602), 195-197. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art6.pdf>
- Morales, A., Wyss, F., Coca, A., Ramírez, A., Valdez, O. y Valerio, L. (2015) Divergencias entre guías de 2013 y 2014 de la hipertensión arterial. Posición de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Hipertensión y Prevención Cardiovascular. Revista Panamericana de Salud Pública, 37(3):172–8.
- Morales, B., Martínez, D. y Cifuentes, R. (agosto 2007). Morbilidad Materna Extrema en la Clínica Rafael Uribe Uribe en Cali, Colombia, en el periodo comprendido entre enero del 2003 y mayo del 2006. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 58(3), 185. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v58n3/v58n3a03.pdf>
- Morales, C. (2011). Factores de riesgo asociados a pre-eclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao. Abril a junio 2010. Revista Peruana de Epidemiología, 15(1), 1.
- Ochoa, R. y Parrella, M. (Marzo 2010). Morbilidad por pre-eclampsia leve y severa en pacientes embarazadas atendidas en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega, Porlamar. Setiembre 2008-Setiembre 2009. (Tesis Doctoral). Universidad de Oriente, Barcelona. Recuperado de <http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/4299/1/09-TESESSEM010060.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). Prevención y Tratamiento de la pre-eclampsia y la eclampsia. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70751/1/WHO_RHR_11.30_spa.pdf

- Organización Mundial de la Salud. (2016). Mortalidad Materna. Nota Descriptiva. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
- Parra, P. (2003). Determinación de los factores clínicos que influyen en que una preeclampsia-eclampsia evolucione a un síndrome de HELLP en pacientes ingresadas al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital San Juan de Dios entre enero de 1997 a junio del 2002. (Tesis Doctoral). Universidad Latina de Costa Rica, Costa Rica.
- Porth, C. (2011). Fundamentos de Fisiopatología. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins.
- Rodríguez, S. y Umaña, F. (2013). Estudio del Síndrome HELLP y su asociación con enfermedad hipertensiva del embarazo (pre-eclampsia-eclampsia). (Tesis Doctoral). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Romero, J., Morales, E., García, M. y Peralta, M. (setiembre-octubre 2012). Guía de práctica clínica. Preeclampsia-eclampsia. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 50(5), 569-579. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457745497022.pdf>
- Rosas, M., Borrayo, G., Madrid, A., Ramírez, E. y Pérez, G. (2016). Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa. Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social, 54, (1).
- Sancho, X., Osorio, A., Rosabal, I. y Vargas, I. (2004). Caja Costarricense de Seguro Social, Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social, Proyecto Fortalecimiento y Modernización del Sector Público, Universidad de Costa Rica. Control Prenatal, puerperio y Manejo del Riesgo. Recuperado de http://www.cendeiss.sa.cr/posgrados/modulos/Modulo9/Modulo_9.pdf p 81
- Satizábal, J., Moreno, L., Montoya, J. y García, F. (2010). Pre-eclampsia, problema de salud pública latente: Etiología genética y molecular. Revista El Hombre y la Máquina, 35,83.

- Shi, D., Yang, F., Zhou, L. y Wang, N. (2016) Oral nifedipine vs. intravenous labetalol for treatment of pregnancy-induced severe pre-eclampsia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41, 657-661.
- Thapa, K., Sanghvi, H., Rawlins, B., Karki, Y., Regmi, K., Aryal, S., Aryal, Y., Murakami, P., Bhattarai, J. y Suhowatsky, S. (2016) Coverage, compliance, acceptability and feasibility of a program to prevent preeclampsia and eclampsia through calcium supplementation for pregnant women: an operations research study in one district of Nepal. *BioMed Central Pregnancy and Childbirth*, 16,241
- Tortosa, A. (s.f.) Sistema Cardiovascular: Anatomía. Col·Legi Oficial Infermeres I Infermers. *Infermera Virtual*. Universidad de Barcelona. [Archivo de PDF]. Recuperado de <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/100/Sistema%20cardiovascular.pdf?1358605522>
- Van Dijk, M., Díaz, C., Uribe, P., Luna, R., Reyes, M. y García, S. (enero 2013). Use of magnesium sulfate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia in México. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 121, 110-113. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.elsevier.com/locate/ijgo>
- Vargas, V., Acosta, G. y Moreno M. (2012) La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 77(6), 472. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n6/art13.pdf>
- Velásquez, A. (2010) Trastornos Hipertensivos del Embarazo: Factores de Riesgo Involucrados en Recurrencia Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo octubre 2008-octubre 2010. (Tesis para optar por la especialidad en Ginecología y Obstetricia). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Velásquez, M., Guevara, H., Prieto, A., Rojas, J. y Guerrero, A. (2013) Influencia de Factores maternos en el bajo peso al nacer. *Correo Científico Médico*, 17(3), 338. [Archivo de PDF]. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17n3/ccm10313.pdf>

Villanueva, L. y Collado, S. (2007). Conceptos Actuales sobre la preeclampsia-eclampsia. *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 50(2), 57-58. [Archivo de PDF].

Zúñiga, M. (2011). Influencia del uso de esteroides en el manejo de la presión arterial en 91 pacientes con diagnóstico de Preclampsia en el Hospital México durante el periodo 2009-2010. (Tesis de Maestría). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.