EVALUACIÓN DE LOS DETERMINANTES DE LA MAGNESEMIA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD TRATADAS SEGÚN PROTOCOLO FIGO TASK FORCE DEL 2013

KATHERINE BAHAMÓN FLÓREZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2020

EVALUACIÓN DE LOS DETERMINANTES DE LA MAGNESEMIA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD TRATADAS SEGÚN PROTOCOLO FIGO TASK FORCE DEL 2013

KATHERINE BAHAMÓN FLÓREZ

Trabajo de investigación para optar al título de
Especialización en ginecología y obstetricia

Directores:
Dr. Juan Carlos Otero Pinto
Especialista En Medicina Materno Fetal
Dr. Diego Rincón
Magister En Ciencias Básicas Biomédicas (Énfasis En Farmacología)

Asesora Epidemiológica:
Dra. Sonia Esperanza Osma Zambrano
Magister en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2020

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

INTRODUCCIÓN 9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 12
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 13
2.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DEL SULFATO DE MAGNESIO EN PREECLAMPSIA 13
3. ESTADO DEL ARTE 14
3.1 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ECLAMPSIA 14
3.2 FISIOLOGÍA DEL MAGNESIO 15
3.3 DEFICIENCIA EN LA DIETA DEL MAGNESIO 15
3.4 EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL MAGNESIO 16
3.5 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL MAGNESIO 18
3.5.1 Absorción 19
3.5.2 Enlace proteico 19
3.5.3 Distribución del sulfato de magnesio administrado parenteral 19
3.5.4 Eliminación 20
3.6 EFECTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL MATERNO EN LOS NIVELES SÉRICOS DEL SULFATO DE MAGNESIO 20
3.7 EFECTOS ADVERSOS DEL SULFATO DE MAGNESIO 21
3.8 TRANSFERENCIA PLACENTARIA DEL SULFATO DE MAGNESIO 22
3.9 REGÍMENES TERAPÉUTICOS DEL SULFATO DE MAGNESIO 22
3.10 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MAGNESEMIA 23
3.11 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL SULFATO DE MAGNESIO 24
4. OBJETIVOS 25

4.1 OBJETIVO GENERAL 25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 25
5. MATERIALES Y MÉTODOS 26
5.1 TIPO DE ESTUDIO 26
5.2 POBLACIÓN 26
5.2.1 Población de estudio 26
5.2.2 Población blanco 26
5.3 MUESTRA 26
5.3.1 Criterios de inclusión 26
5.3.2 Criterios de exclusión 27
5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA 27
5.5 VARIABLES A DETERMINAR 28
5.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN 30
5.6.1 Identificación de pacientes 30
5.6.2 Llenado del consentimiento informado. 30
5.6.3 Ingreso de los datos al formato de recolección de paciente. 30
5.6.4 Listado de pacientes. 30
5.6.5 Reporte de paraclínicos no esperado 30
5.6.6 Toma y procesamiento de muestras 31
5.6.7 Procesamiento y análisis de la información 32
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS 34
5.8 NORMATIVIDAD SISTEMA DE GESTION INTEGRAL DE LA UNIVERSIDAD 36
5.9 TRATAMIENTO DE LOS DATOS PERSONALES 37
6. RESULTADOS 38
7. DISCUSIÓN 46
8. CONCLUSIÓN 50
BIBLIOGRAFÍA 51

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Niveles de magnesio sérico y correlación clínica 21

Tabla 2. Tamaño de la muestra. Tamaño de muestra para estimar una proporción con nivel de confianza: 90 % y precisión del 10 %. 28

Tabla 3. Variables. 29

Tabla 4. Comportamiento de la concentración de magnesio en los diferentes momentos. 41

Tabla 5. Resumen de las tomas que lograron nivel según momento. 41

Tabla 6. Tipos de esquemas utilizados. 41

Tabla 7. Comparación de las variables con respecto al nivel terapéutico. 43

Tabla 8. Comparación de las medianas de magnesemias según variables. 44

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Línea de investigación del sulfato de magnesio. 13

Figura 2. La edad de las mujeres que participaron en el estudio 38

Figura 3. Edad gestacional de las pacientes de la cohorte estudiada 39

Figura 4. Distribución por peso de las pacientes de la cohorte estudiada 40

Figura 5. Distribución de las pacientes por Índice de Masa Corporal 40

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE LOS DETERMINANTES DE LA MAGNESEMIA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD TRATADAS SEGÚN PROTOCOLO FIGO TASK FORCE DEL 2013*

AUTORA: KATHERINE BAHAMÓN FLÓREZ**

Palabras clave: Protocolo Task Force, Preeclampsia con criterios de severiadad, magnesemia

Los esquemas terapéuticos con sulfato de magnesio para el manejo de preeclampsia con criterios de severidad no han presentado variaciones desde el siglo pasado y no tiene en cuenta la farmacocinética de la molécula, dando como resultado variaciones de la magnesemia. Hay un estudio local que demostró que con el uso de regímenes actuales se logran niveles subterapéuticos, viéndose influenciados por factores como creatinemia, índice de masa corporal y tipo de régimen utilizado (1).
METODOLOGIA: Es un estudio prospectivo, realizado en una institución de tercer nivel de complejidad con 90 gestantes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad atendidas en el Hospital Universitario de Santander entre el año 2018-2019 que iniciaron esquema de profilaxis con sulfato de magnesio durante 24 horas. Se tomo niveles de magnesio basal y las concentraciones a las 8, 16 y 24 horas. Se realizo seguimiento clínico y se midieron diferentes variables.
RESULTADOS: El promedio en Índice de Masa Corporal fue de 28,8, considerada con sobrepeso. El magnesio basal promedio fue de 2.63mg/dl, en el 87.7% se utilizó el de 4-1gr y 6-2gr, alcanzándose niveles terapéuticos a las 8 horas en el 4 (4,4 %), a las 16 horas 7 (7,8 %) y a las 24 horas en 4 (4,4 %). El más utilizado fue el del 4-1gr en 76 (84,4%). Solo 3 (3,3 %) pacientes utilizaron el segundo esquema de 6gr de impregnación y 2gr de mantenimiento. No se siguió el protocolo de medición a las 8 horas 31 (34,4 %), a las 16 horas 31 (41,1 %) y las 24 horas 39 (43.3 %), solo el 12,2 % cumplió con las 3 medidas, el 67,7 % tenían al menos 2 medidas, y solo el 32% tenían 1 medida. No se presentó signos de intoxicación aguda, ni convulsiones. El 71,1% (64) usaron Nifedipino.

---

* Trabajo de grado

** Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Ginecobstetricia, Directores Juan Carlos Otero Pinto, Diego Rincón

ABSTRACT

TITLE: EVALUATION OF THE DETERMINANTS OF MAGNESEMIA IN PATIENTS WITH PRE-ECLAMPSIA WITH CRITERIA OF SEVERITY TREATED ACCORDING TO THE 2013 FIGO TASK FORCE PROTOCOL*

AUTHOR: KATHERINE BAHAMÓN FLÓREZ**

Keywords: Task Force protocol, Preeclampsia with severity criteria, magnesemia

Background
The therapeutic schemes with magnesium sulphate for the treatment to severe criteria preeclampsia haven't had changes since the last century; they don't take into account the medicine's pharmacokinetics, resulting in variations on the Magnesium's serum levels. There is a local research which evidenced that the use of current schemes are associated with subtherapeutic serum levels. Looking at factors that influenced like creatinine's serum levels, body mass index (BMI) and the therapeutic scheme used.
Method
In this prospective study made in a third level hospital. We studied 90 pregnant women diagnosed with severe criteria preeclampsia, who were treated in the University Hospital of Santander from 2018 to 2019 and who started a prophylactic scheme with magnesium sulphate by 24 hours. We took magnesium's serum levels before the scheme prophylactic and then we did measurements at 8, 16 and 24 hours. At the same time we carried out clinical follow up and measurement of other variables.
Results
The average in the Body Mass Index (BMI) was 28,8; it was interpreted like overweight. The average of Basal magnesium was 2.63mg/dl; in 87.7% were used the schemes of 4-1 gr scheme and 6-2 gr, achieving therapeutic levels at 8 hours in 4 women (4.4%), at 16 hours in 7 (7.8%) and at 24 hours in 4 (4.4%). The 4-1 gr scheme was the most used in 76% (84.4%). Only 3 patients (3.3%) used the second scheme; 6 gr of impregnation and 2gr of maintenance. the measurement protocol wasn't continued at 8 hour in 31 patients (34.4%), at 16 hours in 31 (41.1%) and at 24 hours in 39 (43.3%); only the 12.2% accomplish with the three measurements, the 67.7% have 2 measurements and only 32% have one measurement. Signs of acute poisoning didn´t show up, neither seizure. The 71.1% used Nifedipine.

---

* Degree paper

** Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Ginecobstetricia, Directores Juan Carlos Otero Pinto, Diego Rincón

INTRODUCCIÓN

En Colombia la preeclampsia tiene una incidencia del 7 %, y se estima que el 35 % de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo, siendo esta patología un problema prioritario de salud pública (2). Algunas de sus complicaciones más frecuentes y graves son las convulsiones producidas por esta enfermedad conocidas como eclampsia debido a que aumentan de manera dramática la morbimortalidad materno fetal (2).

El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para el tratamiento como anticonvulsivante en la eclampsia. Se ha administrado en diferentes regímenes, pero los más usados son los de Pritchar y Zuspan, los cuales fueron evaluados por los estudios el Collab Trial (1995) y el Magpie Trial (2002) (3), en donde se utilizó la monitoria clínica como factor de medición de los niveles de magnesemia y tomando como factor desencadenante la eclampsia y la mortalidad materna, sin obtener los niveles de magnesio sérico debido a que en muchos sitios no está disponible y es de alto costo (3). En un estudio local realizado en el Hospital Universitario de Santander en los años 2015 – 2016 se evaluaron los niveles de magnesio sérico en paciente con preeclampsia severa en manejo con sulfato de magnesio, se observó que las pacientes presentaban niveles sub-terapéuticos, lo cual fue influenciado por el régimen utilizado, el peso y la creatinina de la paciente. Sin embargo, quedaron muchos interrogantes debido a que no se tomó la muestra basal de magnesio sérico y a muy pocas pacientes se les pudo tomar las tres muestras requeridas.

El objetivo de este trabajo es continuar y ampliar el trabajo realizado anteriormente, incluyendo la magnesemia basal y garantizar la toma de dos o más muestras solucionando las hipótesis planteadas, mejorando los aspectos faltantes con objetivos claros teniendo en cuenta la farmacocinética de la molécula y la correlación clínica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los esquemas terapéuticos con sulfato de magnesio para el manejo de preeclampsia con criterios de severidad no han presentado variaciones desde el siglo pasado y no tiene en cuenta la farmacocinética de la molécula (volumen de distribución, absorción, distribución y metabolismo del fármaco por el organismo), dando como resultado variaciones de la magnesemia. En nuestro medio un estudio local realizado en el 2017 mostró que con el uso de los regímenes actuales se logra niveles subterapéuticos, los cuales son influenciados por diferentes factores como la creatinemia, el índice de masa corporal y el tipo de régimen utilizado (1). En el presente estudio se pretende dar respuesta de cómo ciertas variables pueden influir en los niveles de magnesemia en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad, como lo son: el índice de masa corporal, la creatinina sérica, tipo de régimen utilizado, el nivel de transaminasas, proteinemia, entre otras, determinándose la medición de la magnesemia durante las tomas~~:~~ basal y a las 8, 16 y 24 horas de la aplicación de este medicamento.

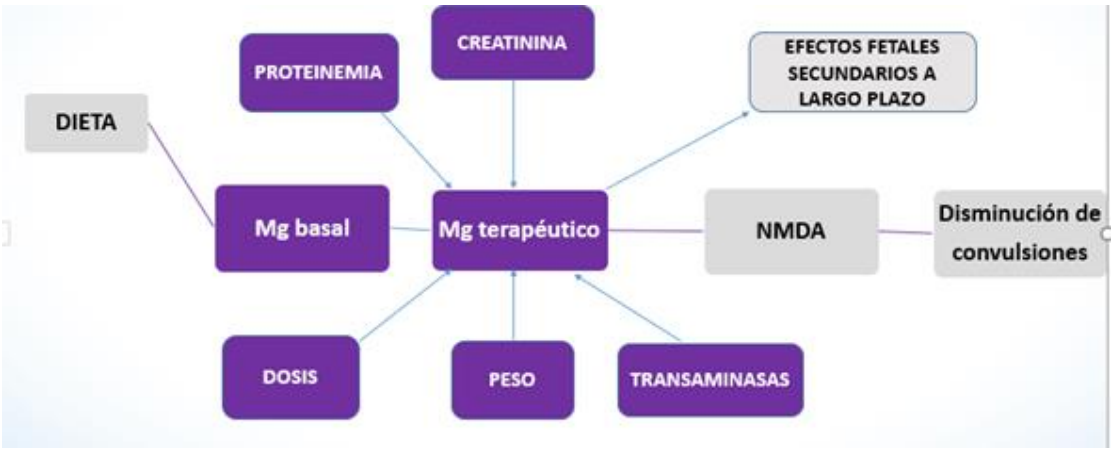
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores que determinan los niveles terapéuticos del sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad?

2.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DEL SULFATO DE MAGNESIO EN PREECLAMPSIA

Posterior al trabajo realizado por el Dr. Motta y el Dr. Otero en el año 2016 (1) surgieron varios interrogantes sobre el uso del sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia con criterios de severidad, uno de los cuales son los factores que determinan los niveles terapéuticos del sulfato de magnesio (proteinemia, transaminasas, creatinemia, peso y dosis), siendo esto el objetivo de estudio de este trabajo; sin embargo quedan pendientes otros interrogantes, que se irán investigando en un futuro como lo son: la dieta como factor influyente en la magnesemia, los efectos fetales a largo plazo del uso de este medicamento, y el mecanismo por el cual se inhiben las convulsiones por medio de la N-metil aspartato (NMDA) (ver gráfico 1).

Figura 1. Línea de investigación del sulfato de magnesio.



3. ESTADO DEL ARTE

3.1 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ECLAMPSIA

A principios del siglo XX, la práctica común de parto inmediato para las crisis eclámpticas resultó en tasas de mortalidad materna 20 % a 30 % en los Estados Unidos (4). Muchas de estas mujeres no tenían atención prenatal y probablemente se presentaban a los hospitales en estados moribundos, el tratamiento inmediato con hipnóticos y medicamentos opioides sólo mejoraban ligeramente las tasas de supervivencia (4). Se creía que el sulfato de magnesio tenía una acción sedante sobre las células nerviosas y se había utilizado previamente intraespinal para el tratamiento de convulsiones en pacientes no obstétricas (5). Esta eficacia documentada para el tratamiento de las convulsiones hizo pensar en el manejo de las convulsiones eclámpticas con sulfato de magnesio parenteral (6). Cuando los informes iniciales de casos se publicaron en 1924, la eficacia del sulfato de magnesio como anticonvulsivo era innegable y representaba un giro histórico en el manejo y prevención de la eclampsia. En 1930, el sulfato de magnesio se utilizó exclusivamente reemplazando los hipnóticos y los opioides para tratar convulsiones eclámpticas, con una resultante caída en mortalidad materna por eclampsia a 5 % (4).

En 1950 Pritchard demostró la efectividad del sulfato de magnesio en la inhibición de las convulsiones eclámpticas con mínimos efectos secundarios tanto maternos como fetales (7). Además, se confirmó que el sulfato de magnesio tiene un mínimo efecto en el manejo de la hipertensión arterial, con necesidad de adicionar manejo antihipertensivo adicional (7). Posteriormente Sibai calculó el número necesario a tratar en 400 en pacientes de bajo riesgo para prevenir una convulsión eclámptica y en 71 para pacientes con criterios de preeclampsia severa (8).

3.2 FISIOLOGÍA DEL MAGNESIO

El magnesio es vital para todas las células vivas, ya que es el cuarto mineral ionizado más abundante encontrado en el cuerpo humano (9,10). Está involucrado en más de 300 reacciones enzimáticas; juega un papel importante en la energía, metabolismo de los carbohidratos, excitabilidad cardiaca, contractilidad muscular, liberación de los neurotransmisores y síntesis de ácidos nucleicos (ADN, ARN) (10). A pesar de que es principalmente un catión intracelular, más del 50 % del magnesio se encuentra en los huesos; el resto se encuentra en el músculo (27 %) y los tejidos blandos (19 %) (9). Menos del 1 % del magnesio corporal total se encuentra en la circulación sistémica (9,10). El equilibrio de los valores de concentración sérica y los tejidos se alcanza en una compleja interacción entre el consumo adecuado de magnesio, los factores de absorción en el íleon y colon, y la capacidad de excreción de los riñones. (10,11).

3.3 DEFICIENCIA EN LA DIETA DEL MAGNESIO

Los alimentos que contienen alta cantidad de magnesio son: espinaca, almendra, nuez, frijol de soya y la carne del halibut o pez mantequilla (12). Durante el embarazo los niveles de magnesio pueden declinar por varias razones. En el primer trimestre, por disminución del apetito y episodios de náusea y vómito, algunos episodios son prolongados o frecuentes, lo que provoca desbalance hidroelectrolítico, pudiendo presentarse cetonuria (13). Adicionalmente los cambios normales de dilución en el volumen sanguíneo en la gestación y la expansión de ambos espacios intracelular y extracelular pueden resultar con disminución de los niveles de magnesio (10). Hay varios estudios antiguos que sugieren que la deficiencia de magnesio durante el embarazo puede estar asociado a complicaciones obstétricas como restricción del

crecimiento, trabajo de parto pretérmino y preeclampsia. En el año 2014 en Nigeria se realizó un estudio en el que se compararon los niveles de magnesio en mujeres embarazadas sin ninguna complicación con maternas con presencia de preeclampsia. Encontraron que las mujeres con preeclampsia tenían niveles más bajos de magnesemia comparadas con las embarazadas sin la enfermedad, con un promedio de embarazadas sin la enfermedad con un promedio de 0,58 mmol/L y 0,73 mmol/L respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa (t = 6,120, p = 0,000) (31).

Es importante señalar que es recomendado el aumento de dietas ricas en magnesio en pacientes embarazadas, en especial a las de bajo nivel socioeconómico o que tengan alto riesgo de presentar las complicaciones gestacionales asociadas (12). Sin embargo, no se ha comprobado que la suplementación con magnesio durante el embarazo mejore los resultados fetales o reduzca la morbilidad materna (14,15).

3.4 EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL MAGNESIO

La absorción sistémica de las sales de magnesio a través del tracto gastrointestinal debe considerarse marginal. Los informes de toxicidad de las dosis catárticas (administrado oral o rectal) son raros (16, 17). Dado que el magnesio tiene pobre absorción por el tracto gastrointestinal, para efectos terapéuticos debe ser administrado por vía intravenosa o intramuscular (18). La única preparación de magnesio parenteral comercializado es el sulfato de magnesio ampolla, la cual es una solución estandarizada que contiene 50 % de heptahidrato de magnesio en agua estéril que contiene 5 g de magnesio (40 mEq) por cada 10 ml (19). Puede ser administrado intramuscular profundo en el cuadrante externo del glúteo. Pero para su uso parenteral deber ser diluida con al menos 20 % de solución (19). La administración de sulfato de magnesio tiene un rápido comienzo de acción. Los niveles terapéuticos con dosis intravenosas apropiadas son alcanzados casi

inmediatamente y a los 60 minutos cuando se administra por vía intramuscular (19). También el sulfato de magnesio está clínicamente aprobado para el tratamiento de la hipomagnesemia sintomática y para pacientes que requieren nutrición parenteral (19). La FDA aprobó su indicación obstétrica en la prevención de las convulsiones ocasionadas por la eclampsia (19). Se han reportado efectos secundarios menores en el sitio de aplicación como enrojecimiento transitorio; vómito, náuseas, boca seca, cefalea, visión borrosa y dolor muscular generalizado. Las contraindicaciones para aplicar sulfato de magnesio incluyen miastenia gravis y bloqueos cardiacos (19).

El mecanismo exacto de acción del sulfato de magnesio en las complicaciones obstétricas no está bien definido. Fisiológicamente, el magnesio actúa como un antagonista del calcio intracelular en la placa motora de la motoneurona y en todos los tipos de fibra muscular incluido el músculo cardíaco (10). El calcio es fundamental para la contracción muscular, y se cree que el magnesio inhibe el bloqueo de la interacción actina – miosina y otros canales de calcio intracelular, resultando en relajación miometrial y disminución de las contracciones uterinas (20). Además, el sulfato de magnesio bloquea los receptores del ácido N-methyl-aspartato (NMDA) en el Sistema Nervioso Central, ocasiona relajación muscular y disminución de las contracciones involuntarias y puede también disminuir la excitabilidad neuronal y las convulsiones (20). Adicionalmente el sulfato de magnesio tiene un potente efecto depresor en algunas catecolaminas, produciendo vasodilatación arterial y disminución de la presión arterial sistólica (10). La inhibición de NMDA, mejora el ritmo cardiaco y la circulación cerebral (20). En los casos de preeclampsia caracterizados por vasoconstricción generalizada su acción es muy favorable. El sulfato de magnesio no cruza la barrera hematoencefálica ni se ha encontrado un efecto anticonvulsivo directo sobre el sistema nervioso central, esta vasodilatación secundaria es una posible explicación de su eficacia durante el tratamiento de las convulsiones eclámpticas (20). En circunstancias normales, los riñones se encargan de mantener el balance de magnesio, si hay un aumento en

las concentraciones se presenta un aumento en la excreción de magnesio (11, 14). Todo lo anterior explica que existe seguridad homeostática para prevenir la hipermagnesemia. Se ha descrito durante administración de sulfato de magnesio una ventana terapéutica bastante estrecha (21) El logro y el mantenimiento de los niveles terapéuticos es un reto y normalmente requiere una dosis de carga intravenosa en bolo, seguido de una infusión intravenosa de mantenimiento continuo o aplicación repetida de inyecciones intramusculares en un segundo caso (22).

3.5 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL MAGNESIO

La concentración sérica de magnesio es de 1,8 – 2,4 mg/dl (ver tabla 1); el nivel de magnesio total (mg T) es de 2,2 (DE 0,08) mg/dl, mientras que el ionizado (mg I) es de 1,1 (DE 0,02) mg/dl. Después de 30 minutos la infusión de magnesio, el nivel de mg T es de: 5,13 (DE 0,26) mg/dl (mg T) y del mg I, 2,2 (DE 0,14) mg/dl; el tiempo de eliminación del magnesio total es de: 707 (DE 160) minutos y la depuración inicial 20,2 (DE 4,7) ml/min. (23).

El sulfato de magnesio es excretado casi completamente por el riñón, cerca del 75% de la dosis infundida de magnesio es rápidamente excretada, siendo al menos excretado el 90% en las primeras 24 horas. El magnesio existe en el plasma en 2 formas: libre (cerca del 2/3) y el resto unido a las proteínas (1/3 restante). Por tanto, la concentración de magnesio libre en plasma estará influenciado por la composición y concentración de las proteínas plasmáticas. El magnesio no es metabolizado; el peso y la talla reflejan el volumen de distribución de una dosis suministrada de magnesio y pueden influir en la concentración sérica de magnesio. Por consiguiente, los anteriores parámetros dependen de creatinina, proteínas séricas y el peso materno; por tanto, estos parámetros anteriormente mencionados pueden determinar los niveles de sulfato de magnesio (24).

Se han realizado dos estudios que evalúan la administración de sulfato de magnesio por vía intramuscular; el primero describió una biodisponibilidad del 86,2%, volumen atribuido de distribución (VAD) de 156 dl y depuración de 48,1 dl/h (25). En el segundo se encontró que la depuración es de 2.8 L/h, la depuración intercompartimental 244 L/h, con un volumen de distribución central de 14,1 L, un volumen de distribución periférica de 96,4 L (26).

3.5.1 Absorción. Cuando es administrado por vía intramuscular, la concentración plasmática aumenta lentamente y alcanza una meseta en 1 a 2 horas, seguida de una declinación lenta a las 6 a 8 horas. A las 4 horas, cuando se inyecta una segunda dosis de MgSO4 intramuscularmente, las tasas de absorción, distribución y excreción son aproximadamente iguales, y la concentración de magnesio plasmático sigue siendo constante (27).

3.5.2 Enlace proteico. Aproximadamente el 40% del magnesio plasmático está ligado a proteínas y no es ultrafiltrable. El magnesio inyectado se une rápidamente a las proteínas plasmáticas de forma similar con el magnesio endógeno (27).

3.5.3 Distribución del sulfato de magnesio administrado parenteral. En las mujeres no embarazadas el volumen de distribución (VD) es constante hacia las 2 horas; en mujeres embarazadas se alcanza a 3 – 4 horas. Se han descrito dos modelos de compartimento: una fase rápida de distribución y una fase lenta de eliminación. El magnesio administrado parenteral es inicialmente distribuido en el compartimento intravascular. El ion intravascular no ligado se difunde en el espacio extravascular, hueso, placenta, membranas fetales, feto y líquido amniótico. Existe una gran cantidad de magnesio en las células y solo una pequeña cantidad en el fluido extracelular; el cual puede ser medido en el plasma a través de las concentraciones séricas de magnesio (27).

3.5.4 Eliminación. El sulfato de magnesio es excretado por el riñón materno. Después de 4 horas de administrado intravenoso es excretado el 38 a 53% del total del magnesio. Después de 24 horas de colocada la infusión el 90% es eliminado.

En paciente con insuficiencia renal, el aclaramiento de magnesio aumenta de manera lineal con la concentración sérica y pueden cursar con hipermagnesemia con dosis usuales, lo cual puede ocurrir en paciente con flujo urinario menor de 100 cc/4hs. La vida media del sulfato de magnesio en pacientes con una función renal normal es de 4 horas. Si la tasa de filtración glomerular está disminuida, la vida media aumenta. En el riñón el magnesio es filtrado por los glomérulos y reabsorbido en los túbulos. La concentración alcanzada de magnesio después de la administración parenteral depende del volumen de distribución y de la excreción renal del magnesio. En presencia de oliguria y falla renal, el volumen de distribución determina la concentración (27).

3.6 EFECTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL MATERNO EN LOS NIVELES SÉRICOS DEL SULFATO DE MAGNESIO

Se ha demostrado que el índice de masa corporal (peso en [kg]/ estatura [m^2]) tiene un efecto significativo en los niveles de sulfato de magnesio. Un estudio de ACOG publicado en 2013 demostró que las mujeres obesas tienen alto riesgo de tener niveles sub-terapéuticos cuando se mide a las 4 horas. Las mujeres con sobrepeso y peso normal tenían patrón similar. Solo el 15 % de las mujeres con peso normal tenían niveles sub-terapéuticos a las 4 horas de iniciada la infusión (28).

El sulfato de magnesio es almacenado en los huesos, músculos y tejidos blandos, extendiéndose aproximadamente 1 % en el tejido extracelular. El índice de masa corporal afecta la habilidad para amortiguar el sulfato de magnesio intravenoso en más tejido blando, músculos, hueso y más espacio extracelular. El volumen

sanguíneo es relacionado con el IMC y el volumen de expansión en embarazo es más pronunciado en mujeres obesas, afectando la distribución del magnesio (28).

3.7 EFECTOS ADVERSOS DEL SULFATO DE MAGNESIO

El sulfato de magnesio es considerado un medicamento seguro para uso en obstetricia, ocasiona relativamente pocos efectos secundarios; sin embargo, en ocasiones pueden causar bloqueo neuromuscular completo y depresión respiratoria. A las dosis recomendadas, estas consecuencias son altamente improbables; sin embargo, se recomienda una técnica cuidadosa en la administración y realizar vigilancia continua de los signos de toxicidad. La evaluación clínica continua de la frecuencia respiratoria y el reflejo rotuliano son marcadores confiables para detectar el grado de la inhibición neuromuscular y la toxicidad inminente (22). A niveles mayores o iguales de magnesio sérico de 10 mEq por litro, el reflejo patelar desaparecerá y la frecuencia respiratoria comenzará a disminuir (22). Una frecuencia respiratoria inferior a 12 respiraciones por minuto o un cambio agudo en el nivel de conciencia, es una clara advertencia de paro respiratorio inminente, y se indica la suspensión de la infusión de magnesio inmediatamente (4, 22). En casos de toxicidad del magnesio, se recomienda colocar 1 g de gluconato de calcio (10 ml de una solución al 10%), pueden administrarse por vía intravenosa durante 3 minutos como antídoto eficaz (4, 21, 22).

Tabla 1. Niveles de magnesio sérico y correlación clínica

	Magnesio sérico en unidades		
Unidad de medida	mEq/l	mmol/l	mg/dl
Rango Normal	1,5-2,5	0,7-1,0	1,8-2,4
Anticonvulsivante profilaxis	4-7	2-3,5	4,8-8,4
Pérdida del reflejo patelar	10	>5	12
Paro respiratorio	>12	6,3-7,1	>14

3.8 TRANSFERENCIA PLACENTARIA DEL SULFATO DE MAGNESIO

El sulfato de magnesio atraviesa fácilmente la placenta y los niveles séricos fetales reflejarán las concentraciones maternas (3, 22). Se han reportado pocos efectos adversos neonatales reportado entre ellos como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca e hipotonía, pero estos cambios no fueron clínicamente significativos (14,22). Sin embargo, se han descrito los signos serios de depresión neonatal en casos de hipermagnesemia maternas severas existentes (14,22).

3.9 REGÍMENES TERAPÉUTICOS DEL SULFATO DE MAGNESIO

Existen dos regímenes principales disponibles para la administración del sulfato de magnesio. En 1955 Pritchard sugirió la dosis de bolo de carga de 4 g administrado lentamente por vía intravenosa durante 5 – 10 min seguido de 10 g administrados por vía intramuscular (5 gr en cada glúteo), con dosis de mantenimiento de 5 g alternando los glúteos cada 4 horas (29). En 1978 Zuspan propuso un nuevo régimen exclusivamente endovenoso que consiste en administrar carga inicial de 4 gr aplicados lentamente durante 5 – 10 minutos, seguido de una dosis de infusión de 1 – 2 gr por hora suministrado por bomba de infusión (31). Finalmente, Sibai en 1990 sugirió el aumento de la dosis de carga a 6 gramos y la velocidad de infusión con 2 gr por hora (3). Se definió los niveles séricos de sulfato de magnesio de 3.5 – 7 mEq/L (4.2 – 8.4 mg/dl). Los regímenes intravenosos usados actualmente, varían de una institución a otra, se aplica una dosis inicial (4 o 6 g) y la velocidad de infusión (1 – 3 g/h); se titulan para alcanzar los niveles terapéuticos (28).

En una revisión sistemática publicado en el 2011 por Cochrane, se compararon diferentes regímenes de administración de sulfato de magnesio con 17 estudios encontrados. Al evaluar el esquema terapéutico de una sola dosis versus dosis de

carga más el mantenimiento durante 24 horas, se encontró que no hubo una diferencia significativa en el cociente de riesgo de la recurrencia de las convulsiones (RR 1.13, IC 95% 0.42 - 3.05) ni aumento de la mortalidad (RR 1.13, IC 95% 0.66-1.92). Además, se comparó un grupo con régimen de mantenimiento intravenoso y otro con administración intramuscular, no se sacaron conclusiones precisas por tamaño de muestra (3). En cuanto a la administración postparto, evaluaron tres estudios con administración de regímenes cortos menores de 24 horas; sin embargo, también fueron demasiado pequeños para establecer conclusiones (3).

3.10 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MAGNESEMIA

Existen variables pre analíticas que influyen en la magnesemia; por ejemplo, el almacenamiento (muestra en vacutainer con gel sin centrifugar en la oscuridad produce un incremento), la presencia ácido tricloroacético en los tubos recolectores, las proteínas o la hemólisis que puede aumentar su concentración; por el contrario, la ingesta inadecuada (dieta aumentada en fosfatos o disminuida en magnesio), dieta baja en calorías y en proteínas, vegetarianismo o alcoholismo que pueden disminuirla.

Algunas enfermedades pueden alterar la magnesemia. La deshidratación, insuficiencia renal (aguda o crónica), diabetes mellitus incontrolada, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, mieloma múltiple, enfermedad de Addison, infarto del miocardio, aumenta la concentración y, por el contrario, pueden disminuir su concentración condiciones como hepatitis viral, hipertiroidismo, porfiria intermitente aguda, epilepsia, delirium tremens, absorción anómala (síndrome de malabsorción, dieta baja en proteínas y calorías), pancreatitis aguda, alcoholismo crónico, hipocalcemia, hipocalemia, cirrosis alcohólica, hipoparatiroidismo, quemaduras, osteoporosis, fracturas óseas, pielonefritis, fracturas óseas, lepra, diabetes mellitus, hiperfunción cortical adrenal, hiperaldosteronismo, malnutrición proteica, demencia

tipo Alzheimer, enfermedad cardíaca isquémica, enteritis regional o ileítis, falla cardíaca congestiva, colitis ulcerativa, hepatitis crónica activa, falla hepática, enfermedad celíaca, malabsorción, glomerulonefritis aguda, hipercalcemia (hiperparatiroidismo), acidosis diabética, inapropiada secreción de hormona antidiurética, alimentación endovenosa prolongada, glomerulonefritis crónica y la diálisis (30).

3.11 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL SULFATO DE MAGNESIO

Algunos medicamentos pueden aumentar los niveles de magnesemia si se usan concomitantes con el sulfato de magnesio como los antiácidos, laxantes, aspirina, litio, progesterona, calcio y la vitamina D. Los medicamentos que pueden disminuir su concentración con el uso concomitante son la anfotericina B, ciclosporina, digoxina, furosemida, gentamicina, glucagón, insulina, neomicina, tiazidas, anticonceptivos orales, gluconato de calcio, cefotaxime, etanol, hidroclorotiazidas, aldosterona, aminoglucósidos, diuréticos, laxantes, difenilhidantoína y los digitálicos (30).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer los determinantes de los niveles séricos de magnesio en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad manejados en el Hospital Universitario de Santander con sulfato de magnesio entre los años 2018 - 2019.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer los niveles de magnesemia antes del inicio del tratamiento con sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad.
- Establecer la proporción de pacientes que alcanzan el nivel terapéutico con sulfato de magnesio.
- Correlacionar los niveles de magnesemia en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad con síntomas y signos clínicos de intoxicación.
- Establecer relación entre los niveles de magnesio sérico antes y durante la infusión del sulfato de magnesio con el peso, función renal, función hepática.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Analítico de cohortes prospectivo.

5.2 POBLACIÓN

5.2.1 Población de estudio. Todas las pacientes embarazadas o en puerperio que fueron atendidas en el Hospital Universitario de Santander desde el 1 de diciembre de 2018 a 31 diciembre de 2019.

5.2.2 Población blanco.Pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad manejadas con sulfato de magnesio con los regímenes usuales en el Hospital Universitario de Santander.

5.3 MUESTRA

5.3.1 Criterios de inclusión. Se tuvieron en cuenta pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Gestantes atendidas en el servicio de urgencias de ginecoobstetricia del Hospital Universitario de Santander.
- Tener diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad.
- Edad gestacional mayor de 20 semanas o estar hasta 6 semanas postparto.
- Recibir sulfato de magnesio para prevención de la eclampsia.
- Consentimiento informado firmado.

5.3.2 Criterios de exclusión. Se excluyeron las pacientes en quienes:

- No fue posible tomar la muestra basal de magnesemia y al menos una de las otras tres muestras programadas por cualquier causa como: intoxicación, salida voluntaria, muerte, remisión, o rechazo hacia el medicamento por parte de la paciente.
- Se revaluó el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad por diferentes circunstancias.
- Retiraron su consentimiento de participar en el estudio.

5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra depende de la proporción en la que se espera encontrar niveles subóptimos de magnesemia durante la administración de sulfato de magnesio en la población, y de la precisión en la medición.

Teniendo en cuenta que existe un estudio local en el HUS que demostró que el 37 % de las pacientes presentaban niveles subterapéuticos y que otros estudios de 2013 en Thailandia (35) considera que aproximadamente el 50 % de las pacientes presentan magnesemia subóptimas, se mantendrá como hipótesis esta última proporción. Para la precisión del estudio, se consideró que para evaluar una proporción esperada de desenlace del 50 % y variabilidad del 10 %, con un nivel de confianza del 90 % es necesario estudiar 96 pacientes (ver tabla 2).

Tabla 2. Tamaño de la muestra. Tamaño de muestra para estimar una proporción con nivel de confianza: 90 % y precisión del 10 %.

Proporción esperada	Precisión					
	1%	***2%***	***3%***	***5%***	***7%***	***10%***
5%	1792	455	203	73	38	19
10%	3346	857	383	139	71	35
15%	4670	1210	542	196	100	49
20%	5791	1514	679	246	126	62
25%	6719	1769	794	288	147	72
30%	7465	1977	889	322	165	81
35%	8038	2139	962	349	179	88
40%	8442	2253	1015	368	188	93
45%	8683	2322	1046	379	194	95
50%	8763	2345	1053	383	196	96

5.5 VARIABLES A DETERMINAR

La tabla 3 muestra las variables del estudio: edad, procedencia, gravidez, edad gestacional, peso, talla, las variables clínicas como son la determinación de los signos de intoxicación, dosis aplicada del medicamento (impregnación y mantenimiento), uso concomitante de Nifedipino y las variables paraclínicas como son las magnesemia tomadas en diferentes momentos (basal, 8 - 16 - 24 horas), creatinemia y transaminasas.

Tabla 3. Variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN
Edad	Cuantitativa – continua	Numérica en años	Años cumplidos a la fecha del evento
Procedencia	Cualitativa	Nominal Bucaramanga Girón Lebrija Piedecuesta Rionegro Otros.	Ciudad donde proviene la paciente
Gravidez	Cuantitativa – discreta	Numérica	Número de embarazos incluido el presente
Edad Gestacional	Cuantitativa – continua	Numérica en semanas	Tiempo de embarazo calculado por fecha de ultima menstruación confiable o ecografía de primer trimestre.
Peso	Cuantitativa – discreta	Numérica Kilogramos (Kg)	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo, por acción de la gravedad.
Talla	Cuantitativa Discreta	Numérica Metros (m)	Medida de la estatura del cuerpo humano del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.
Magnesemia basal	Cuantitativa continua	Numérica mg/dL	Concentración en la sangre de magnesio antes del inicio del esquema con sulfato de magnesio.
Magnesemia a las 8 horas	Cuantitativa continua	Numérica mg/dL	Presencia en la sangre de magnesio a las 8 horas del inicio del Sulfato de magnesio.
Magnesemia a las 16 horas	Cuantitativa continua	Numérica mg/dL	Presencia en la sangre de magnesio a las 16 horas del inicio del Sulfato de magnesio.
Magnesemia a las 24 horas	Cuantitativa continua	Numérica mg/dL	Presencia en la sangre de magnesio a las 24 horas del inicio del Sulfato de magnesio.
Creatinemia	Cuantitativa Continua	Numérica Mg/dL	Tasa de creatinina en la sangre al momento del diagnóstico.
Dosis de impregnación del Sulfato de Mg	Cuantitativa Discreta	Numérica 4 g o 6 g	Dosis de impregnación del Sulfato de Mg en el tratamiento de preeclampsia severa.
Dosis de mantenimiento de Sulfato de Mg	Cuantitativa Discreta	Numérica 1 g/h o 6 g/h	Dosis de mantenimiento de Sulfato de Mg en el tratamiento de preeclampsia severa.
Signos de intoxicación con el Sulfato de Mg	Cualitativa	Nominal 1. Disminución del reflejo patelar. 2. Somnolencia. 3. Parálisis muscular. 4. Dificultad respiratoria. 5. Paro cardiaco.	Signos clínicos que reflejan niveles tóxicos con el uso del sulfato de Mg.
Uso concomitante de nifedipino	Cualitativa	Nominal Si o No	Uso del nifedipino asociado al tratamiento de la paciente.
Patologías que alteran la magnesemia	Cualitativa	Nominal Si o No	Presencia de patologías que puedan alterar los niveles de magnesemia.
Uso concomitante de otros medicamentos	Cualitativa	Nominal Si o No	Uso de otro tipo de medicamentos.

5.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.6.1 Identificación de pacientes. Una vez se determinó el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad y la necesidad de manejo con sulfato de magnesio en el servicio de ginecoobstetricia del HUS, se dio aviso al personal a cargo del estudio por parte del personal tratante. Sin embargo, cada día, el grupo encargado del estudio trabajo de campo responsable, ingreso al área de sala de partos, de esta forma se registraron los datos de forma constante cuando se iban generando, sin interferir con la atención médica brindada por los médicos tratantes.

5.6.2 Llenado del consentimiento informado. Se explicó a la paciente en qué consistía el estudio y se le dio el consentimiento informado para que fuera revisado y firmado por la paciente.

5.6.3 Ingreso de los datos al formato de recolección de paciente. Se inscribieron los datos de la paciente en el formato y los datos que se tomaron de la historia clínica.

5.6.4 Listado de pacientes. Las pacientes se ingresaron a la lista de “Paciente en tratamiento con sulfato de magnesio”, de esta forma el personal tratante identifico rápidamente este grupo de pacientes entre las demás y con esto se recordó de manera más eficaz la toma de las muestras de rutina para la magnesemia. El objetivo fue recordar de forma más precisa al personal tratante que la paciente se encontraba con sulfato de magnesio y así solicitar la medición de magnesemia.

5.6.5 Reporte de paraclínicos no esperado. Como parte importante para aumentar la beneficencia de las pacientes, si durante la recopilación de la información, se observó en los datos paraclínicos alteración en los resultados y la paciente se encuentra aún en manejo con sulfato de magnesio, se informó a los

médicos tratantes, en este caso a los obstetras de turno, sobre el resultado, y así serían ellos quienes ejecuten una acción correctiva según su juicio clínico.

5.6.6 Toma y procesamiento de muestras. La realización de la toma de magnesemia durante la infusión de sulfato de magnesio es un proceso regular en la atención de las pacientes sin embargo algunos obstetras no toman magnesemia y se guían por variables clínicas. Para la realización de este estudio se solicito toma de magnesemia basal y posteriormente cada 8 horas hasta completar las 24 horas de infusión con un total de 4 muestras tomadas por paciente.

El objetivo fue recordar al clínico la importancia de la toma de la muestra para garantizar que esta se realizara y posteriormente con el resultado el clínico realizar los ajustes que sean pertinentes para la óptima atención de la paciente obstétrica.
La función de toma de muestras durante la hospitalización de una paciente regular está a cargo del auxiliar de enfermería del laboratorio clínico. Es esa persona la encargada de tomar y transportar la muestra hasta el laboratorio. En algunos servicios como a UCI y sala de partos, el servicio de enfermería como parte de una atención de urgencia, toman muestras de laboratorio las cuales son entregadas posteriormente al auxiliar de enfermería del laboratorio para su transporte. Es así como hace parte de su función de rutina la toma de dichos exámenes.

Para la toma de la muestra por parte del servicio de laboratorio o enfermería se siguen los protocolos institucionales de tomas de muestras:

- Tomar la muestra en el brazo contralateral al brazo por donde recibe la infusión de sulfato de magnesio.
- Tomarlo en tubo rojo seco.
- Ser transportado hasta el laboratorio clínico. Los resultados de la muestra no se afectan si se procesan en menos de 24 horas, por tanto, no requiere refrigeración.

La prueba que se realiza en el laboratorio del HUS para medir la magnesemia es la prueba de magnesio colorimétrico que consiste en utilizar un medio alcalino, donde el magnesio reacciona con el reactivo A (xylidyl blue) formando un complejo de color púrpura cuya intensidad es proporcional a la concentración de Mg presente en la muestra; luego en la siguiente hora, será medir el grado de absorbancia en un lapso no mayor de 1 hora.

5.6.7 Procesamiento y análisis de la información. Obtenidos los datos completos en los formatos establecidos para cada paciente, se procedió a ingresar todos los valores para las variables en la base de datos en Microsoft Excel.

Los factores demográficos incluyeron: edad, procedencia, edad gestacional; los clínicos incluyeron transaminasas que se agrupó en función hepática alterada, creatinina que se agrupó en falla renal leve, esquema terapeútico de profilaxis, peso, talla y se conformó IMC. En el análisis univariado se estableció la distribución de frecuencias según su naturaleza de la variable, las variables nominales mediante porcentajes y las variables continuas mediante medidas de tendencia central y dispersión, se presentan medias con su correspondiente DE en caso de variables continuas de comportamiento normal y medianas para las variables cuantitativas continuas de comportamiento no normal. El comportamiento de las concentraciones séricas de magnesio basal,8 horas, 16 horas y 24 horas se resume y presenta en forma gráfica y en la tabla 2.

El análisis bivariado se realizó de dos formas, la primera tomando la variable concentración sérica de sulfato de magnesio en forma continua medida en cuatro momentos: basal, a las 8, a las 16 y a las 24 horas y la segunda forma tomando en forma dicótómica teniendo en cuenta el rango terapéutico establecido en la literatura científica, se realizó análisis de muestras repetidas independientes de comportamiento no normal aplicando la prueba no paramétrica de Kruswallis previa evaluación de los supuestos estadísticos.

El análisis bivariado se presenta en la tabla 5, donde se estableció asociaciones entre las variables independientes previamente mencionadas y la mediana de las concentraciones de magnesio en cada uno de los momentos de medición; se analizó el comportamiento de la anterior variable y dado que la mayoría de medidas eran aleatorias, no normales, con n de subgrupos < 25 se consideró aplicar test no paramétricos, Kruswallis como se mencionó anteriormente. Para las variables categóricas se utilizó chi cuadrado o prueba exacta de Fischer según correspondieran los supuestos estadísticos. El análisis se realizó con variables demográficas, clínicas como el índice de masa corporal (IMC), tipo de esquema utilizado, paraclínicos como la función renal y hepática. Para calcular el IMC se divide el peso en kilogramos (kg) entre el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Para los análisis se colapsaron variables como tipo esquema en dos categorías (1 y 2), peso en tres categorías (<62 kg, 62-82 kg y >82 kg), IMC en tres grupos (<25, 25 - 29 y >29) y edad en tres grupos (<21 años, 21-33 años y >33 años) para su uso en el análisis bivariado. Igualmente se realizó análisis bivariado considerando la variable desenlace en forma dicotómica, definiéndose alcanzó nivel terapéutico (4,8-8,4 mg/dl) y se definió como alcanzó nivel terapéutico si al menos en una de las mediciones se estableció el nivel terapéutico y no si no se logró concentraciones adecuada en alguna de las mediciones.

Adicionalmente se realizó análisis multivariado para analizar los factores que afectan el logro de la meta terapéutica (alcanzo nivel terapéutico) mediante análisis de regresión logística. El enfoque para el desarrollo del modelo fue realizar el análisis univariado inicialmente y luego ingresar variables en los modelos multivariados completos que mostraron una asociación estadísticamente significativa (P <0.05) con los resultados principales en los análisis univariados. El software utilizado para los análisis estadísticos fue Stata versión 141.

5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de éste proyecto de investigación nos basamos en los principios éticos instaurados en la declaración internacional de Helsinki modificados en el 2013, el Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002, y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, donde se establece los principios que rigen la ética en la investigación en seres humanos.

La investigación se realizó de acuerdo a la Resolución No. 08430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El protocolo de investigación fue sometido para aprobación del Comité Técnico Científico y Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander y Hospital Universitario de Santander.

Para garantizar los principios éticos en esta investigación se tuvo en cuenta lo siguiente:

El principio de Beneficencia procurando y protegiendo el bienestar de los pacientes, secundariamente beneficios para otros en un futuro con respecto a la dosis del sulfato de magnesio en la preeclampsia con criterios de severidad, y no Maleficencia garantizando el no generar daño o disminuir los posibles riesgos que se pudiese causar con la medición de magnesemia basal que fue tomada antes de iniciar el medicamento, teniendo en cuenta que a toda paciente con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad se le deben tomar laboratorios de rutina al ingreso, con lo cual se aprovechó para obtener la magnesemia basal con la misma muestra de sangre y así no se tendría riesgo de punción adicional.

El presente estudio se considera de riesgo de mínimo de acuerdo al artículo 11, numeral “b” de la Resolución No. 08430 de 1993 del Ministerio de Salud, porque se trata de un estudio observacional, estas investigaciones tienen como características, ser un método de investigación documental en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Tienen como base la revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otras en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. La base de información es la historia clínica, de donde se obtienen los datos demográficos, diagnósticos, así como los resultados paraclínicos.

Los exámenes que se evaluaron son los solicitados de rutina a las pacientes con preeclampsia con criterios de severidad en manejo con sulfato de magnesio, excepto la magnesemia basal, sin embargo, se solicitó al momento de toma de los demás exámenes rutinarios para obtenerlo de la misma muestra sin aumentar el número de tomas de sangre, por lo tanto, el estudio se restringe a tomar estos datos de la historia clínica.

El principio de justicia se tuvo en cuenta dado que ninguno de los posibles participantes será objeto de discriminación por cualquier circunstancia. Los participantes no recibirán ningún pago por las valoraciones o visitas que realice el equipo investigador, igualmente estas se harán de forma gratuita.

También, se hizo énfasis, en la confidencialidad y privacidad de la información, evitando utilizar el nombre de la persona tanto en las encuestas, bases de datos y productos que se deriven de esta investigación; por lo tanto, se asignó un consecutivo numérico para cada una de las participantes. Además, los registros fueron custodiados por los investigadores, lo que impidió que sean de dominio público. De otra parte, al personal vinculado durante la recolección de la información se le solicito la firma de acuerdos de confidencialidad en el manejo de la misma. Los

resultados no estarán disponibles para terceras personas a menos que el participante autorice o la Ley lo permita. En todo caso se cumplirá con lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 sobre el tratamiento de datos personales.

5.8 NORMATIVIDAD SISTEMA DE GESTION INTEGRAL DE LA UNIVERSIDAD

Se tuvo en cuenta la normatividad en lo referente a investigación consignado en el manual de gestión integrado según aprobación por medio de acta N 05 de 2008 Comité de calidad. Aprobación según acuerdo del Consejo superior N 085 de 16 de septiembre de 2011 y aprobación según acuerdo Consejo superior N 086 de 16 septiembre de 2011 entre los que se mencionan:

Responsabilidad social: Se trata de asumir plenamente, la condición pública de la Universidad para responder a la necesidad nacional de formación de alta calidad y pertenencia, generando en su seno los saberes, las actitudes y prácticas innovadoras que permitan pensar y transformar el país y la región con sentido ético y responsabilidad política.

Cultura de la investigación: La construcción de la comunidad universitaria y su responsabilidad social suponen una acción prioritaria: hacer de la investigación la cultura básica de todos los universitarios para que el espíritu científico impregne todas nuestras acciones académicas, sociales y prácticas profesionales, pues la pertinencia social de las comunidades universitarias en el mundo globalizado, depende de su capacidad para ofrecer la formación de los ciudadanos que se necesitan para dar respuestas efectivas, desde las ciencias y mediante las ciencias a los grandes problemas de la sociedad.

Eficacia y eficiencia de las acciones universitarias: Se trata de propiciar un

compromiso colectivo con el prudente manejo de los recursos, con un sentido de la racionalización en todos los procesos y unos propósitos de eficacia y eficiencia en la realización de las tareas institucionales.

- Disponibilidad de recursos para actividades de Investigación en la Universidad.
- Cumplimiento compromisos pactados para realizar actividades de Investigación.
- Asesoría oportuna, clara y concisa en temas relacionados con Investigación.
- Solución a los requerimientos planteados a la universidad en materia de Investigación.
- Efectividad en la gestión de los trámites financieros para la ejecución de los proyectos.

5.9 TRATAMIENTO DE LOS DATOS PERSONALES

Fue imperativo el tratamiento de los datos personales de los pacientes que ingresaron a este estudio. Con el objetivo de seguir todos los lineamientos que esto amerita, esta investigación se basó en el marco legal existente:

- Ley 1581 de 2012, reglamentada parcialmente por el Decreto 1377 de 2013
- Resolución 1227 de agosto 22 de 2013 Universidad Industrial de Santander.

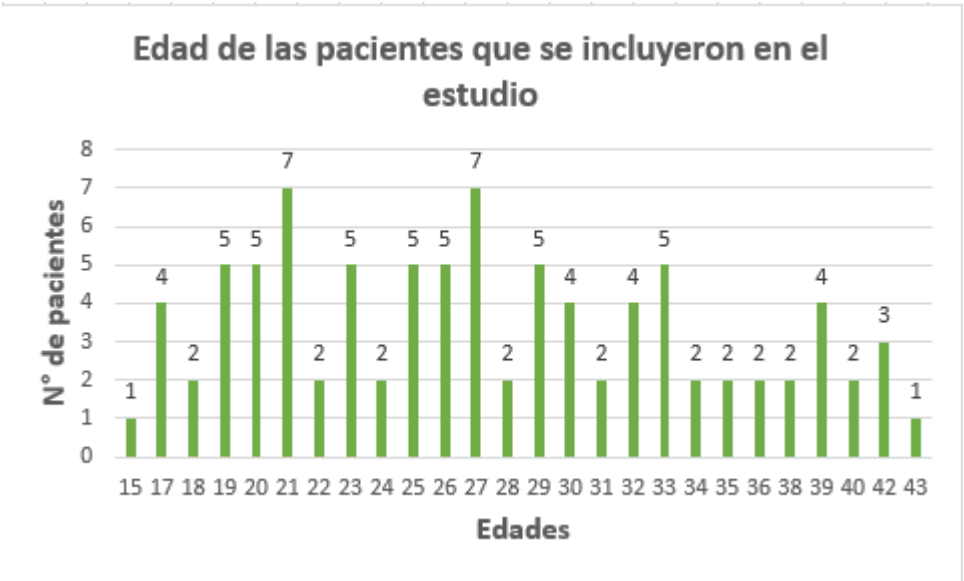
Basados en estos documentos, se respetó la información personal y su confidencialidad, dándoles el derecho de acceder, conocer, modificar, actualizar, rectificar o suprimir información suministrada y revocar la autorización para el tratamiento de los datos.

6. RESULTADOS

Desde el inicio de reclutamiento en diciembre de 2018, se logró captar 100 pacientes de las cuales 90 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; los casos excluidos corresponden así, 3 casos no cumplieron con toma de magnesio basal requerido, 3 casos solo tenían una muestra basal sin otra adicional, y en 4 casos se descartó preeclampsia con criterios de severidad. La recolección de la muestra finalizó en diciembre de 2019.

La edad de las mujeres que participaron en el estudio osciló entre 15 y 43 años (mediana de 27 años) de las cuales 54 (60 %) correspondían entre 21 y 33 años, 18 (20 %) menores de 21 años y 18 (20 %) su edad era mayor de 33 años (Figura 2).

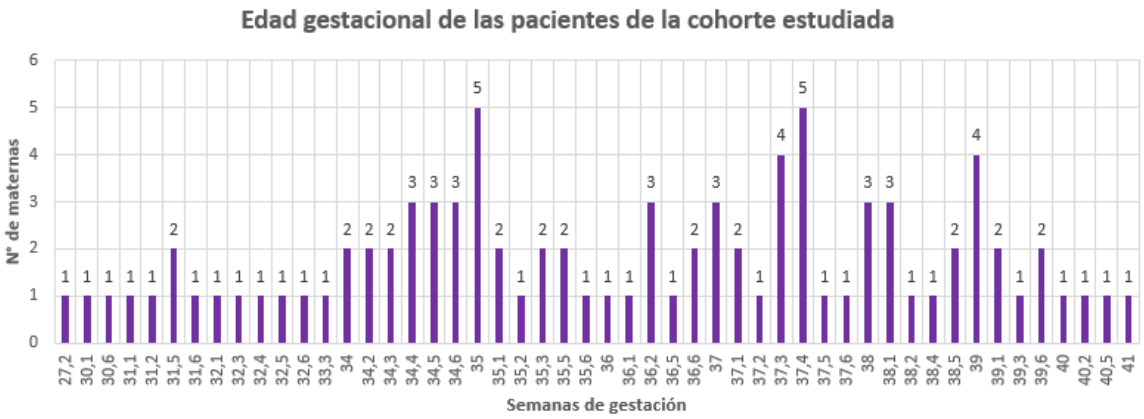
Figura 2. La edad de las mujeres que participaron en el estudio



De ellas, 37 (42 %) eran residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga y 50 (58 %) procedían de otros municipios de influencia del Hospital Universitario de

Santander; De las cuales 29 que corresponde a 33 % de cada de los grupos cursaban con su primer embarazo, segundo o más de tres gestaciones (Figura 3).

Figura 3. Edad gestacional de las pacientes de la cohorte estudiada



La mediana de edad gestacional al momento de ingreso al estudio fue de 36,2 semanas RIQ (34,4 – 38), 39 pacientes (43 %) corresponden a embarazos pretérminos, de las cuales 14 % (35 %) corresponden a embarazos pretérminos tempranos y 13 (14 %) corresponden a mujeres puérperas. Así mismo, el rango de edad gestacional fue entre 27 y 41 semanas.

Igualmente, 64 (74 %) de ellas tomaban simultáneamente nifepidino cuando se administró el sulfato de magnesio. Además, 47 (52 %) de las mujeres que participaron en el estudio tenían un peso entre 62-82 kg, 21 (23 %) de ellas se encontraban con peso por debajo de los 62 kg y 22 (24 %) se encontraban por encima de 82 kg de peso (Figura 4). En cuanto a el Índice de Masa Corporal, se distribuyó entre 19- 43 con una mediana de 29 y media de 28,8 +/- 5,3, mientras que el 86 % de las pacientes estaban con un IMC mayor a 25 (Figura 5).

Figura 4. Distribución por peso de las pacientes de la cohorte estudiada

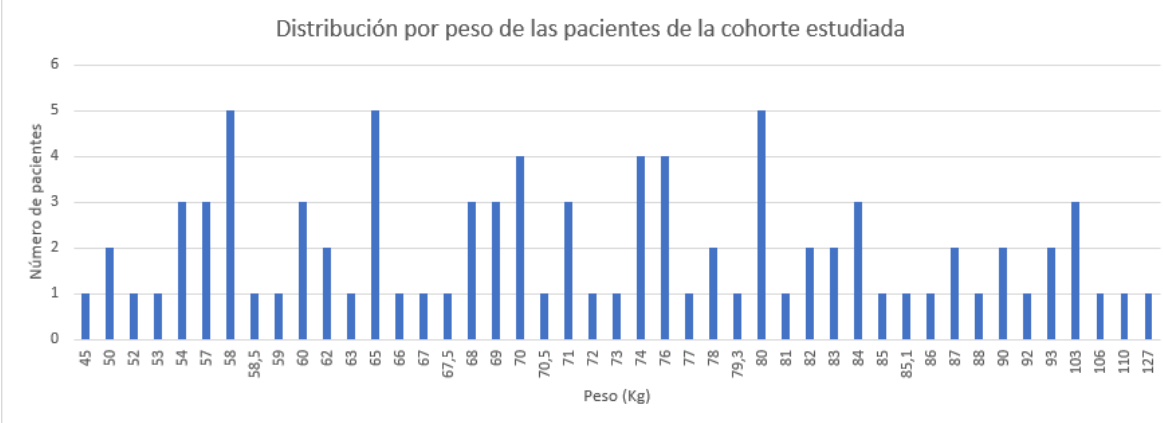
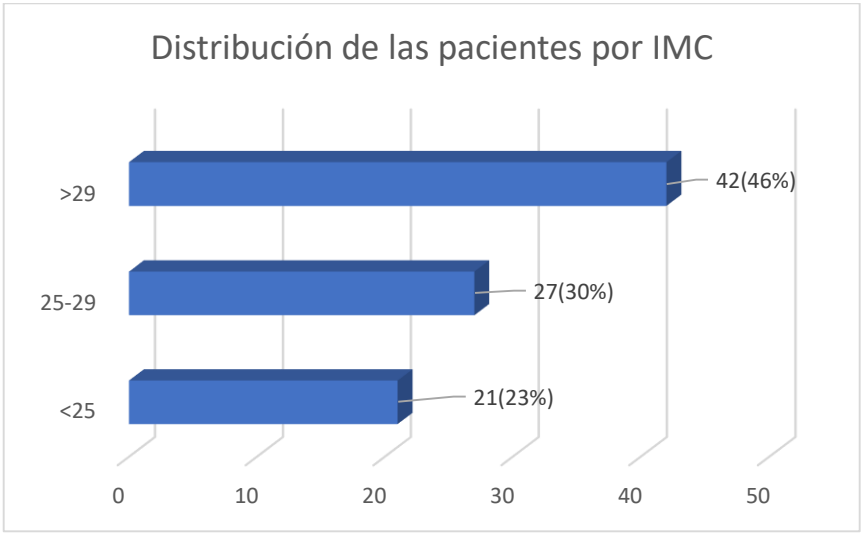


Figura 5. Distribución de las pacientes por Índice de Masa Corporal



En relación a la función hepática evaluada con transaminasas, se encontró que 73 (81 %) de las pacientes tenían niveles dentro de lo normal, mientras que la creatinina se encontró alterada en solo una paciente y se determinó tener falla renal leve.

Con respecto a la magnesemia, se encontró que la mediana de la concentración basal fue de 2,6 DE (1) mg/dl (ver tabla 4), además se pudo determinar que 11 (12,2 %) de las pacientes alcanzaron nivel terapéutico, teniendo en cuenta que 4 de las

pacientes tuvieron más de una toma en nivel terapéutico, dando como resultado un total de 15 tomas en niveles terapéuticos (ver tabla 5). De la misma forma, se pudo determinar que 144 (90,5 %) de las tomas realizadas se encuentran en niveles sub-terapéuticos. De los esquemas empleados, el que presentó mayor uso en las pacientes 76 (84,4 %) fue el de 4 gr de impregnación y 1 gr de mantenimiento. Por consiguiente, los esquemas de mayor dosis fueron utilizados en menor proporción (Ver tabla 6).

Tabla 4. Comportamiento de la concentración de magnesio en los diferentes momentos.

Magnesemia	Valor en promedio (Mg/dl)
Basal	2,6 DE 1 (1,8-3,3)
A las 8 horas	3,9 DE 0,9 (3,4-4,2)
A las 16 horas	4,6 DE 3,4 (3,6-4,3)
A las 24 horas	4,1 DE 0,9 (3,4-4,3)

Tabla 5. Resumen de las tomas que lograron nivel según momento.

Momento de la toma	Número de tomas	% Nivel terapéutico	%Nivel Sub-terapéutico
A las 8 horas	59	7 (4)	93 (55)
A las 16 horas	53	13 (7)	87 (46)
A las 24 horas	51	8 (4)	92 (47)

Tabla 6. Tipos de esquemas utilizados.

ESQUEMA= (impregnación-mantenimiento)	N (%)
1= 4gr – 1gr	76 (84,4 %)
2= 6gr – 2gr	3 (3,3 %)
3= 6gr – 1gr	4 (4,4 %)
4= 4gr – 2gr	7 (7,7 %)
TOTAL	90 (100 %)

La mayoría de las pacientes 8 (72 %) que alcanzaron nivel terapéutico de magnesio corresponden a la edad entre 21-33 años. Del mismo modo 10 de las 11 pacientes que tomaban Nifedipino también alcanzaron nivel terapéutico. Además, 5 (24 %) de las pacientes que se encontraban en el peso menor a 62 Kg presentaron mayores niveles terapéuticos comparado con las de peso mayor a 62 Kg (Figura 5), de igual forma, se evidencia que las pacientes que se encuentran en el grupo de IMC menor a 25 alcanzaron mayor nivel terapéutico de magnesemia comparado con las que se

encontraban en el grupo de IMC mayor o igual a 25. Es de resaltar que se encontró una diferencia significativa entre niveles terapéuticos y el IMC en la prueba exacta de Fisher p (0,05) e IMC categorizado p (0.03).

Según el esquema utilizado para la profilaxis de eclampsia, 7 casos de régimen (4gr-1gr) alcanzaron la meta terapéutica y 4 casos con otros esquemas de uso, siendo en total 11 pacientes.

Cabe resaltar que la única paciente que presentaba alteración renal, inició la concentración de magnesio en un valor de 1,8 mg/dl y con la aplicación de esquema 4 - 1gr, logró un nivel terapéutico a las 24 horas (5,3 mg/dl) es decir tuvo un incremento en 3,5 mg/dl, sin registro de otras tomas.

. De manera similar, 12 mujeres estudiadas presentaron alteración hepática al momento del ingreso y de estas 5 (60 %) alcanzaron el nivel terapéutico en al menos una toma, encontrando una diferencia significativa entre alcanzar niveles terapéuticos y tener alteración hepática p (0,030) Prueba exacta de Fisher.

Tabla 7. Comparación de las variables con respecto al nivel terapéutico.

Variable	Pacientes	Alcanzó Niveles terapéuticos		Valor de *p*
Edad	**Total (90)**	**Si**	**No**	
< 21 años	18	2 (11 %)	16 (89 %)	0,576
21-33 años	54	8 (15 %)	46 (85 %)	
>33 años	18	1 (5,5 %)	17 (94,4 %)	
Uso de Nifedipino				
Si	64	10 (15,6 %)	54 (84,4 %)	0,113
No	26	1 (3,8 %)	25 (96,2 %)	
Peso				
< 62 Kg	21	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)	0,125
62-82 Kg	47	3 (6,4 %)	44 (93,6 %)	
> 82 Kg	22	3 (13,6 %)	19 (86,4 %)	
IMC				
<25	21	6 (28,6 %)	15 (71,4 %)	0,011
25-29	27	2 (7,4 %)	25 (92,6 %)	
>29	42	3 (7,1 %)	39 (92,9 %)	
Esquema empleado				
Esquema 1	76	7 (9,2 %)	69 (90,8 %)	0,065
Resto de esquemas	14	4 (28,6 %)	10 (71,4 %)	
Alteración hepática				
Si	17	5 (29,4 %)	12 (70,6 %)	0,03
No	73	6 (8,2 %)	67 (91,8 %)	
Alteración Renal				
Si	1	1 (100 %)	0 (0 %)	0,122
No	89	10 (11,2 %)	79 (88,8 %)	

El grupo de casos que recibieron el esquema de 6gr de impregnación y 2gr de mantenimiento, corresponde a tres mujeres, ellas tenían una media de edad, edad gestacional, creatinina similar (21,7 años, 35,2 semanas, creatinina de 0.61 mg/dl) respectivamente, pero IMC menor, media de 25,4).

No se siguió el protocolo de medición propuesto en el estudio en un alto porcentaje (88 %), faltando tomas a las 8 horas en el 34,4 % (31 casos), a las 16 horas 41,1 % (37 casos) y las 24 horas en 43.3 % (39 casos). Por tanto, solo en 12,2% de las mujeres se realizaron 3 mediciones de magnesio, en 67,7 % al menos 2 medidas y en 32% una sola medida.

En relación al grupo de casos de gestantes con preeclampsia con criterios de severidad que lograron la meta terapéutica, 12,2 % (11) alcanzaron niveles terapéuticos teniendo en cuenta los valores de referencia mundial (4,8-8,4 mg/dl),

ellas tenían una mediana de IMC menor que las que tenían niveles sub-terapéuticos (26.6 versus 29.1); Además, durante el seguimiento las pacientes que alcanzaron la meta a las 8 horas fue del 4,4% (4), a las 16 horas fue del 7 (7,8 %) y a las 24 horas fue del 4 (4,4 %) de las pacientes. En el grupo de mujeres que recibieron el esquema más utilizado (4 - 1gr) tenían media de edad de 27,9 años, 36 semanas, 29.3 de IMC y creatinina de 0,62 mg/dl.

En la tabla 8 se resume el comportamiento de las medianas de concentración sérica de magnesio en los diversos momentos según las variables estudiadas, una forma del análisis bivariado.

Tabla 8. Comparación de las medianas de magnesemias según variables.

PESO (Kg)	**Concentración basal de mg**	**Concentración 8 hs de mg**	**Concentración 16 hs de mg**	**Concentración 24 hs de mg**	**Regresión logística factorial**
<62	2 (1,8-3,4)	3,8 (3,4-4,1)	4,2 (3,9-5,8)	4,3 (3,8-4,8)	0,406
≥ 62 - ≤82	2,1 (1,8-3,1)	3,8 (3,5-4,2)	3,9 (3,6-4,3)	3,9 (3,4-4,4)	0,139
>82	2,5 (1,8-3,2)	3,3 (3,1-4,1)	3,5 (3,2-4,3)	3,5 (3,3-4,1)	0,211
K. Wallis	0,73	0,2056	0,1335	0,1114	-

IMC	**Concentración basal de mg**	**Concentración 8 hs de mg**	**Concentración 16 hs de mg**	**Concentración 24 hs de mg**	**Regresión logística factorial**
<25	2 (1,8-3,4)	4 (3,4-4,3)	4,5 (4,2-5,8)	4,4 (3,8-4,8)	0,671
≥ 25 - ≤29	1,9 (1,7-3,1)	3,7 (3,5-4,1)	4,1 (3,7-4,3)	3,7 (3,4-4,5)	0,874
>29	2,5 (1,9-3,2)	3,7 (3,3-4,1)	3,8 (3,4-4)	3,9 (3,3-4,4)	0,326
K. Wallis	0,3083	0,3798	0,0105	0,2697	

ESQUEMA	**Concentración basal de mg**	**Concentración 8 hs de mg**	**Concentración 16 hs de mg**	**Concentración 24 hs de mg**	**Regresión logística factorial**
4-1gr	2 (1,8-3,2)	3,7 (3,3-4)	3,9 (3,5-4,2)	3,9 (3,3-4,5)	0,06
Resto de esquemas	2,5 (1,8-4,3)	4,1 (3,7-4,6)	4,5 (3,9-6,7)	4 (3,7-4,5)	
Wilcoxon	0,1927	0,0767	0,0330	0,3243	

FUNCIÓN HEPATICA	**Concentración basal de mg**	**Concentración 8 hs de mg**	**Concentración 16 hs de mg**	**Concentración 24 hs de mg**	**Regresión logística factorial**
Normal	2,1 (1,8-3,3)	3,7 (3,3-4,1)	3,9 (3,5-4,3)	3,9 (3,3-4,4)	0,652
Alterada	2,3 (1,9-3)	3.9 (3,4-4,3)	4,2 (3,6-5)	4,8 (4,1-5,5)	
Wilcoxon	0,8934	0,7979	0,2732	0,0144	

Se establecieron asociaciones estadísticamente significativas entre la mediana de la concentración de sulfato de magnesio a las 16 horas con el tipo de esquema utilizado, siendo los esquemas de 6gr-2gr los que permitieron alcanzar los rangos terapéuticos p (0,03); al evaluar el comportamiento de magnesemia según la función hepática observamos que se pudo alcanzar nivel terapéutico a las 24 horas en las pacientes que presentaban disfunción hepática, (p 0,01). Igualmente se estableció que las mujeres con IMC menor a 25 consiguieron nivel terapéutico comparado con las gestantes con IMC mayores de 29 (p 0,04).

Adicionalmente se realizó análisis multivariado, inicialmente se determinó en el análisis univariado las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa como lo son tipo de esquema con OR 3,9 IC 95 % (0,9 - 15,9) con p (0,054), función hepática OR 4,6 IC 95 % (1,2 - 17,7) con p (0,024) e IMC agrupado con > 25 y > 29 OR 0,1 IC (0,3-1,1) con p (0,067) realizándose así el análisis multivariado, sin embargo, la única variable que persiste limítrofe es la función hepática anormal con OR 3,9 IC 95% (0,9 - 15,5) con p (0,053), con lo cual se desaparece la asociación de esquema e IMC.

Ninguna paciente presentó signos de intoxicación aguda, ni presencia de convulsiones, sólo una gestante del estudio presentó falla renal leve como se había mencionado previamente, a pesar de que este medicamento no se aplica o se suspende a las pacientes con alteración renal. Además, se evidenció que 64 (74 %) usó concomitantemente Nifedipino y no se registró el uso de otros medicamentos como opioides que pudieran tener interacción farmacológica.

7. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se logró evaluar los niveles de magnesio sérico en mujeres jóvenes con preeclampsia con criterios de severidad con tendencia al sobrepeso, de ellas la mayoría 39 (43%) con edad gestacional clasificada como pretérmino, atendidas en el Hospital Universitario de Santander en diferentes momentos de uso como profilaxis para eclampsia, proponiendo mediciones a las 8, 16 y 24 horas, previa medición de la condición basal la cual se estableció con una mediana de 2,6 RIQ (1,8 - 3,3) mg/dl, cifra valorada dentro de lo normal en una mujer adulta adulto. Completaron todo el protocolo de medición propuesto solo en 8 pacientes, además se encontró que en la mayor proporción de evaluaciones 144 (90,5 %) correspondían a niveles sub-terapéuticos, sin hallazgos de muerte materna, intoxicación por sulfato de magnesio ni episodios convulsivos durante el estudio, a pesar de tener algunas pacientes valores séricos por encima de 8 mg/dl. Esto se puede correlacionar con los estudios como el de Jeremy J Pratt y colaboradores en el 2016 (36), en donde observaron regímenes con dosis más bajas, sin obtener complicaciones adicionales, y el estudio de seguridad del sulfato de magnesio realizado por Malek-Mellouli M y cols en 2012 (35), en donde no hubo complicaciones maternas o neonatales con los regímenes estudiados. pudiendo plantear la hipótesis de que la dosis de sulfato de magnesio necesaria para evitar las convulsiones sería menor a la usual o el nivel terapéutico del magnesio corresponde a menos de 4,8 mg/dl.

Se estableció que en la institución de tercer nivel de atención, el esquema de impregnación de 4gr y 1 gr/h de mantenimiento fue el más utilizado; Sin embargo, Sibai basado en su experiencia personal como lo consigna en la discusión del su artículo “Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials” (8).En el 2013 Charoenvidhya y colaboradores (34) realiza un estudio que compara los dos regímenes en thailandia, con 30 pacientes en cada grupo,

concluyendo que el régimen de 2 gr/h tiene más probabilidad de conseguir rangos terapéuticos. Estos hallazgos se reiteran al observar los resultados del presente estudio el cual presenta mayor probabilidad utilizando el esquema 2 para alcanzar el nivel terapéutico con una p 0,03 en la toma de las 16 horas. Sin embargo, a pesar de la literatura existente, la revisión de Cochrane del 2010 (3) sobre regímenes de sulfato de magnesio arroja como conclusión que no se puede establecer la superioridad de uno sobre el otro y que hacen falta más estudios, siendo los esquemas de Pritchard y Zuspan los usados en estudios grandes.

Además, se determinó que tener IMC menor de 25 favorece alcanzar las metas terapéuticas, hallazgo que fue encontrado con respecto al peso en el trabajo realizado en el HUS en el 2017 (1), podría concluirse entonces que pacientes por encima de IMC de 25 requerirían esquema de sulfato de magnesio con mayor dosis. Esta hipótesis esta soportada también por un estudio realizado en el 2013 por Tudel ay cols (28) quienes observaron que paciente con índice de masa corporal mayor de 30 requerirían una evaluación de magnesemia a las 4 horas por tener una alta probabilidad de tener niveles subóptimos y por consiguiente requerir una dosis de carga adicional. Sin embargo, la dosis de carga adicional no ha sido planteada y no se han realizado estudios que avalen esta propuesta, dando un espacio para la realización de nuevos estudios clínicos.

Además, se pudo evidenciar que las gestantes que tenían alteración de las transaminasas al ingreso consiguieron mayores niveles terapéuticos 7 (41%). sin embargo, en la literatura no se reporta esta variable como determinante en las magnesemias. Según el análisis multivariado podemos concluir que al tener función hepática alterada aumenta casi 4 veces la probabilidad de alcanzar niveles terapéuticos.

Otros factores que pudieran alterar los valores de las magnesemias y se tuvieron en cuenta, fueron la edad, y el uso asociado de Nifedipino. Sin embargo, al

comparar dichas variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos con niveles subóptimos y los terapéuticos.

Para el análisis de la relación entre creatinina y magnesemias se pudo establecer que la única paciente que presentaba alteración en las pruebas de función renal, alcanzo nivel terapéutico en la toma realizada a las 24 horas, esto podría explicarse por el metabolismo renal que presenta el sulfato de magnesio. Sin embargo, la muestra no es significativa para validar la hipótesis.

Teniendo en cuenta que la mayor proporción de pacientes con niveles subóptimas y que aun así no se presentaron eventos convulsivos en ninguna paciente, se pude plantear varias hipótesis adicionales. La primera de ellas es considerar que el tiempo de infusión de sulfato de magnesio en las pacientes con preeclamsia severa pueda acortarse sin aumentar el riesgo de crisis convulsivas. Existen trabajos recientes que están a favor de esa observación como el de Anjum y cols en el 2016 (37) en donde realizan esquema acortado de 6 horas de infusión y lo comparan con esquema de 24 sin encontrar diferencias al prevenir las convulsiones en los dos grupos, sin embargo, estos estudios no contaban con una muestra representativa.

La otra hipótesis a tener en cuenta como explicación a este fenómeno es considerar que los niveles de magnesemia requeridos para profilaxis de convulsiones en pacientes con preeclampsia severa sean más bajas. Esa observación también se vio presente en el estudio de Charoenvidhya y colaboradores en el 2013 (34), en donde a pesar de tener una proporción de pacientes con bajos rangos terapéuticos no se presentaron eventos convulsivos.

Es de resaltar que el presente estudio aporta información muy útil, y posee grandes fortalezas, como las siguientes: presenta un número importante de pacientes captadas comparado con algunos estudios enunciados previamente en donde la cantidad de pacientes estudiados no superaban los 60, sin embargo presenta 10 pacientes menos a la del estudio realizado hace 3 años en la institución (1), con la

diferencia que se pudo determinar la magnesemia basal de todas las pacientes, mostrando que no hay necesidad de tomar esta muestra, debido a que el promedio basal de magnesemia estuvo dentro del rango normal de un adulto, además este estudio fue realizado en un centro de tercer nivel, público, de referencia para el nororiente colombiano con ingreso de pacientes de cuatro departamentos (Santander, Bolívar, Cesar y Norte de Santander) así como la aplicabilidad a pacientes con características de nuestra región.

Dentro de las limitaciones de esta investigación, se puede enunciar el porcentaje bajo de aplicación del protocolo de medición (3 medidas de magnesemia) , sin embargo, la mayoría de casos contaban con dos tomas que permitió dar respuesta a la mayor parte de los objetivos propuestos; no se pudo estudiar la asociación con la concentración sérica de proteínas dado que no se hizo medición de esta variable en ninguno de los casos como se había propuesto en uno de los objetivos específicos; otra dificultad fue la demora en el reclutamiento de casos dado que al ser un centro de referencia, la mayoría de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa ingresaron con esquema de impregnación con sulfato de magnesio. Igualmente, no se estudiaron otras variables de confusión reconocidas en la literatura científica como es la presencia de comorbilidades, características de la dieta, uso concomitante de medicamentos como calcio o antiácidos que modifican aumentando o disminuyendo las concentraciones en sangre (13,30).

8. CONCLUSIÓN

Se evidencia eficacia con el uso de esquema de dosis bajas de sulfato de magnesio para prevenir eclampsia en población con tendencia al sobrepeso y obesidad y función renal normal a pesar de demostrarse un alcance de niveles terapéuticos en muy poca frecuencia 12,2 IC 95% (6,3-20,8), igualmente se estableció que su uso durante 24 horas corresponde a una medida segura pues no se encontró ningún caso de intoxicación aguda. Se pudo establecer diferencias significativas, entre los niveles terapéuticos de sulfato de magnesio y el IMC categorizado, el tipo de esquema usado agrupado y la presencia de alteración hepática.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Am Coll Obstet Gynecol. 2013

ANJUM S, RAJARAM GP, BANO. Short-course postpartum (6-H) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2016 May; 293 (5) :983-6

BALCELLS A. La clínica y el laboratorio. 14ª Barcelona: Editorial Marin; 1986.

BOTTOMLEY C, BOURNE T. Management Strategies for Hyperemesis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(4):549-64.

Breves historias de la obstetricia. Buenos Aires: Edición Latinoamericana; 2015.

BROOKFIELD K, ET AL; Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women; American Journal of Obstetrics and Gynecology, Supplement to January 2015; 5102.

CHAROENVIDHYA, MANOTAYA. Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: a randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour . J Med Assoc Tha. 2013 Apr;96(4):395-8

CUNNINGHAM FG, LEVENO KJ, BLOOM SL, HAUTH JC, ROUSE DJ, SPONG CY. WILLIAMS Obstetrics. 23ª ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 706- 56.

D. A. ADEKANLE, O. T. ADEYEMO, A. A. ADENIYI, R. A. OKERE, A. K. JIMOH, I. O. ADEBARA, A. BAKARE, A. S. ATIBA, A. ADELEKAN, B. A. OLOFINBIYI. Serum Magnesium Levels in Healthy Pregnant and Pre-Eclamptic Patients. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 4, 561-568.

DAILY MED [INTERNET]. Magnesium sulfate - magnesium sulfate hepahydrate injection, solution. Bethesda (MD): US National Library of Medicine; 2013

DULEY L, MATAR HE, ALMERIE MQ, HALL DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 4(8):CD007388.

EASTERLING T, SALINGER D, MUNDLE S, REGI A, BRACKEN H, WINIKOFF B. OS034. Magnesium sulfate for prevention of eclampsia: Are intramuscularand intravenous regimens equivalent?. Pregnancy Hypertens. 2012;2(3):194.

ELIN RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Pathol. 1994;102(5):616-22.

FAWCETT WJ, HAXBY EJ, MALE DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth. 1999;83(2):302-20.

FIROZ M, GRABER M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnes Res. 2001;14(4):257-62.

HANNAH BLENCOWE,1 SIMON COUSENS,1 DORIS CHOU,2 MIKKEL OESTERGAARD. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013; 10(Suppl 1): S2.

JAMES MFM. Magnesium in obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010; 24(3):327-37.

LAZARD EM. A preliminary report of the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1925;9(2):178- 88.

LOWE NK, KING TL. BRUCKER MC, EDS. Pharmacology for Women’s Health. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2011. p. 1086-116.

LU JF, NIGHTINGALE CH. Magnesium Sulfate in Eclampsia and Pre-Eclampsia Pharmacokinetic Principles. Clin Pharmacokinet. 2000 ;38(4):305-14.

MAKRIDES M, CROWTHER CA. Magnesium supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst rev. 2010.

MALEK-MELLOULI M1, ATEF Y, BEN AMARA F, NASR M, KHALED N, BOUCHNACK M, MAGHREBI H, REZIGA H. Safety of Magnesium sulfate in severe preeclampsia. Tunis Med. 2012 Jul;90(7):552-6

MOTTA NE, OTERO JC, DIAZ LA. Evaluación de la magnesemia alcanzada con un régimen usual de sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa. HUS 2017.

MUSSO CG. Magnesium metabolism in health and disease. Int Urol Nephrol. 2009;41(2):357-62.

OFFICE OF DIETARY SUPPLEMENTS: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Dietary Suplement Fact Sheet: Magnesium. July 13, 2009

PRATT JJ, NIEDLE PS, VOGEL JP, OLADAPO OT, BOHREN M, TUNÇALP Ö, GÜLMEZOGLU AM. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies.

PRITCHARD JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;100(2):131-40.

RANADE VV, SOMBERG JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. Am J Ther. 2001;8(5):345-57.

REPRESENTANTES DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA. Guía de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol 2013;64:289-326.

ROBERTS JM, FUNAI EF. Pregnancy-related hypertension. Elsevier; 2009. p. 651-88.

SIBAI BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(2):478-88.

SIMCHEN MJ1, DULITZKY M, MASHIACH S, FRIEDMAN SA, SCHIFF E. Adjustment of magnesium sulfate infusion rate in patients with preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(4):994-8.

SIMHAN HN, CARITIS SN. Prevention of preterm delivery. N EngL J Med. 2007;357(5):477-87.

TABER EB1, TAN L, CHAO CR, BEALL MH, ROSS MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2002 May;186(5):1017-21.

TOFIL NM, BENNER KW, WINKLER MK. Fatal hypermagnesemia caused by an Epsom salt enema: a case ilustration. South Med J. 2005;98(2):253-6.

TUDELA CM, MCINTIRE DD, ALEXANDER JM. Effect of Maternal Body Mass Index on Serum Magnesium Levels Given for Seizure Prophylaxis. Obstet Gynecol. 2013 Feb;121(2 Pt 1):314-20.

TUKUR J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. Ann Afr Med. 2009;8(2):76-80.