

**EVALUACIÓN DE LA MAGNESEMIA ALCANZADA CON UN REGIMEN USUAL
DE SULFATO DE MAGNESIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA**

NÈSTOR ENRIQUE MOTTA GÒMEZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOOBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA**

2017

**EVALUACIÓN DE LA MAGNESEMIA ALCANZADA CON UN REGIMEN USUAL
DE SULFATO DE MAGNESIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA**

NÈSTOR ENRIQUE MOTTA GÒMEZ

**Trabajo de investigación para optar al título en
Ginecología y Obstetricia**

Director:

DR JUAN CARLOS OTERO PINTO

Ginecólogo obstetra especialista en medicina materno fetal

Asesor Epidemiológico:

DR. LUIS ALFONSO DIAZ MARTINEZ

Pediatra, MSC Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECOOBSTETRICIA

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BUCARAMANGA

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
2. ESTADO DEL ARTE	15
2.1 INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA	15
2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA	16
2.3 DEFINICIONES	16
2.4 TRATAMIENTO	17
2.4.1 Aspectos históricos del tratamiento de la eclampsia	17
2.4.2 Farmacocinética y farmacodinamia del sulfato de magnesio	19
2.4.3 Efectos farmacológicos	19
2.4.4 Uso del sulfato en la preeclampsia	21
2.4.5 Dosis y administración	21
2.5 DETERMINACIÓN DE MAGNESEMIA, VARIABLES ANALITICAS Y LABORATORIO	23
2.6 INTERACCIONES DEL SULFATO DE MAGNESIO	25
3. OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GENERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	26
4. MATERIALES Y METODOS	27
4.1 TIPO DE ESTUDIO	27
4.2 POBLACION	27

4.2.1	Población de estudio	27
4.2.2	Población Blanco	27
4.3	MUESTRA	27
4.3.1	Criterios de Inclusión	27
4.3.2	Criterios de exclusión	27
4.4	TAMAÑO DE LA MUESTRA	28
4.5	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	29
4.5.1	Captación de pacientes	29
4.5.2	Seguimiento clínico.	29
4.6	PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION	32
4.6.1	Análisis de datos	32
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
6.	RESULTADOS	35
7.	DISCUSIÓN	46
	BIBLIOGRAFIA	52
	ANEXOS	55

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Niveles de magnesio sérico y repercusión clínica	19
Tabla 2. Tamaños de muestra para estimar una proporción	29
Tabla 3. Distribución del peso en grupos.	37
Tabla 4. Análisis de paraclínicos de perfil de toxemia	38
Tabla 5. Resumen de magnesemias según horario de recolección	39
Tabla 6. Análisis de magnesemias según régimen instaurado.	39
Tabla 7. Relación entre pacientes con niveles subóptimas y esquema usado	42
Tabla 8. Organización de variables peso y creatinina por grupos	43
Tabla 9. Análisis de variables peso y creatinina por grupos	43

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Edad de las pacientes captadas.	35
Figura 2. Edad de las pacientes agrupadas por décadas	35
Figura 3. Edad gestacional distribuidas por relevancia clínica.	36
Figura 4. Peso de las pacientes por grupos.	37
Figura 5. Medicamentos usados concomitantes con el sulfato de magnesio	38
Figura 6. Proporción de magnesemias subóptimas por esquema de infusión.	40
Figura 7. Comportamiento de la magnesemia en las pacientes con tres tomas durante la infusión de sulfato de magnesio.	40
Figura 8. Comportamiento de la magnesemia en las pacientes con dos tomas durante la infusión de sulfato de magnesio. A) 8 y 16 horas, B) 16 y 24 horas, c) 8 y 24 horas	41
Figura 9. Niveles de magnesemia según el peso de la paciente. El modelo es de regresión lineal múltiple con medidas repetidas (cada paciente puede aportar entre una y tres mediciones). En verde las pacientes que recibieron 1 gr/hr de sulfato de magnesio; en rojo, las que recibieron 2 gr/hr.	44
Figura 10. Niveles de magnesemia según la creatininemia de la paciente. El modelo es de regresión lineal múltiple con medidas repetidas (cada paciente puede aportar entre una y tres mediciones). En verde las pacientes que recibieron 1 gr/hr de sulfato de magnesio; en rojo, las que recibieron 2 gr/hr.	45

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Formato de recolección de pacientes	56
Anexo B. Formato de recolección de muestras	57
Anexo C. Formato de recolección de la información	58

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE LA MAGNESEMIA ALCANZADA CON UN REGIMEN USUAL DE SULFATO DE MAGNESIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA*

AUTOR: NÈSTOR ENRIQUE MOTTA GÒMEZ**

PALABRAS CLAVE: SULFATO DE MAGNESIO, PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA, MAGNESEMIA, INTOXICACIÓN.

Introducción: El sulfato de magnesio ha sido utilizado desde el siglo pasado como el fármaco de elección para el manejo de la preeclampsia severa y evitar su progresión a eclampsia. El objetivo fue evaluar la magnesemia alcanzada por las pacientes con preeclampsia severa durante su uso con los regímenes clásicos en una institución de tercer nivel.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico y prolectivo que incluyó mujeres atendidas en un hospital público durante el año 2015, manejadas con sulfato de magnesio, con régimen de infusión de 2 gr/h o infusión de 1 gr/h previa dosis de carga, a quienes se haya realizado 1, 2 o 3 magnesemias. Se realizó análisis descriptivo de las variables demográficas, medicamentos concomitantes, resultados paraclínicos de toxemia y magnesemias a las 8, 16 o 24 horas de la infusión continua y posteriormente se realiza análisis univariado y multivariado.

Resultados: Se evaluaron 100 pacientes durante el tiempo de estudio, 47 residentes en Bucaramanga, 53 procedían de otros municipios de influencia del Hospital Universitario de Santander, 46 primigestantes, 27 secundigestantes y 27 en su tercera o mayor gestación. El porcentaje global de pacientes con niveles subterapéuticos fue del 37%. Al separar por esquemas, con 2 gr/h fue de 32% y con 1gr/h fue del 80%.

Conclusiones: Durante la administración de sulfato de magnesio para el manejo de la preeclampsia severa, la mayor proporción de pacientes con niveles subterapéuticos se obtuvo con esquema de un 1 gr/h, pesos mayores y creatininas bajas. No se observaron niveles de intoxicación.

*Trabajo de grado

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Ginecoobstetricia, Especialización En Ginecología Y Obstetricia. Director: Dr. OTERO PINTO Juan Carlos. Ginecólogo obstetra especialista en medicina materno fetal. Asesor Epidemiológico: Dr. DIAZ MARTINEZ Luis Alfonso, Pediatra, MSC Epidemiología

ABSTRACT

TITLE: EVALUATION OF MAGNESEMIA ACHIEVED WITH UNITED NATIONS REGIME OF MAGNESIUM SULFATE IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

AUTHOR: NÈSTOR ENRIQUE MOTTA GÒMEZ**

KEYWORDS: MAGNESIUM SULFATE, PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA, MAGNESEMIA, POISONING.

Introduction: Magnesium sulfate has been used since the last century as the drug of choice for the management of severe preeclampsia and prevent its progression to eclampsia. The objective was to evaluate the magnesemia achieved by patients with severe preeclampsia during use with classical regimes in a third level institution.

Materials and Methods: Observational, analytical and prolective study involving women attending a public hospital during 2015, managed with magnesium sulfate, with infusion rate of 2 g / h or 1 g / h after loading dose, to who has done 1, 2 or 3 magnesemias. Descriptive analysis of demographic variables, concomitant medications, paraclinical results of toxemia and magnesemias at 8, 16 or 24 hours of continuous infusion was performed.

Results: 100 patients were evaluated during the study period, 47 residents of Bucaramanga, 53 came from other municipalities of influence of the University Hospital of Santander. 46 patients were in first pregnancy, 27 in second pregnancy and 27% in their third or greater gestation. The percentage of patients with subtherapeutic dose levels was 37%. At separate by received infusion, with 2 gr / h was 32% and 1 gr / h was 80%

Conclusions: During the administration of magnesium sulfate for the management of severe preeclampsia, the major proportion of patients with subtherapeutic leves was get with use of continuous infusion regimen of 1 g / h, high weight and low creatinine. No levels of intoxication were observed.

*Trabajo de grado

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Ginecoobstetricia, Especialización En Ginecología Y Obstetricia. Director: Dr. OTERO PINTO Juan Carlos. Ginecólogo obstetra especialista en medicina materno fetal. Asesor Epidemiológico: Dr. DIAZ MARTINEZ Luis Alfonso, Pediatra, MSC Epidemiología

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia está definida como la aparición de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación. Esta enfermedad afecta del 5 al 8% de todos los embarazos. A pesar que los trastornos hemorrágicos aparecen como la primera causa de mortalidad materna en el mundo; en Latinoamérica, los trastornos hipertensivos ocupan el primer lugar como causa directa. Estas muertes ocurren principalmente resultado de la hemorragia intracraneal, edema pulmonar y falla hepática. El compromiso fetal comprende restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal y parto pretérmino. (1)

Eclampsia es definida como la ocurrencia de una o más convulsiones en una paciente con preeclampsia. La eclampsia es una complicación que aparece 1 en 100 a 1 en 1700 embarazos en países en vía de desarrollo y 1 en 2000 embarazos en Europa. Conlleva a riesgo de muerte materna o fetal y los datos estadísticos reportan que 1 de cada 50 mujeres con eclampsia mueren.(2)

El sulfato de magnesio es usado en el manejo de la preeclampsia severa y evitar su progresión hacia la eclampsia. Su mecanismo de acción aun permanece incierto, se postula que actúa en factores angiogénicos que regulan la función endotelial y promueven la formación de nuevos vasos venosos. Esto genera un balance entre los factores de crecimiento angiogénicos y antiangiogénicos deteniendo la progresión del daño endotelial que se observa en la preeclampsia. (3)

El uso del sulfato de magnesio fue reportado por primera vez en 1916, permaneciendo desde entonces como uno de los medicamentos más usados en obstetricia. Su uso es principalmente como prevención y manejo de la eclampsia y como neuroproteccion fetal en embarazos pretérmino. (7)

Estudios recientes muestran que el sulfato de magnesio usado como profilaxis para la eclampsia está asociado a disminución en la tasa de convulsiones recurrentes (RR 0.49 95% CI 0.32-0.51) y disminución en la tasa de muertes maternas (RR 0.62 95% CI 0.39-0.00). Los efectos adversos asociados al uso del sulfato de magnesio pueden presentarse en las pacientes entre 15% - 67%, estos efectos adversos comprenden náuseas, vómito, mareo, sensación de calor, haciendo necesario la suspensión del tratamiento. (15) Los esquemas que se utilizan como manejo de la preeclampsia severa comprenden la administración de una carga de 4-6 gramos de sulfato en media hora seguidos de 1-2 gramos por hora/IV hasta completar 24 horas. El sulfato de magnesio posee un estrecho margen terapéutico, presentando durante su administración reacciones adversas las cuales incluyen depresión respiratoria y edema pulmonar. Es por esta razón que la monitorización de los niveles de magnesio sérico es esencial en el manejo de las pacientes con preeclampsia severa, sumado a una vigilancia clínica permanente. El rango terapéutico comprende valores de magnesio sérico entre 4.8 y 8.4 mg/dl, presentando disminución de los reflejos osteotendinosos con valores de 9-13 mg/dl y depresión respiratoria con valores superiores a 14 mg/dl. (17).

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Colombia la preeclampsia continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la actualidad. (9). Su principal complicación, la eclampsia, está presente en 1 de cada 200 embarazos (2). Como parte del tratamiento para evitar la progresión de preeclampsia a eclampsia se encuentra el manejo profiláctico con sulfato de magnesio, sin embargo, los esquemas terapéuticos utilizados no han presentado variaciones mayores desde las planteadas por Pritchard y Zuspan en el siglo pasado (15). Se han realizado estudios posteriores en busca de regímenes alternativos sin embargo los resultados no son concluyentes y no permiten recomendar ninguna otra dosificación a la establecido en los regímenes clásicos (16).

Los dos grandes estudios sobre sulfato de magnesio como son el Collab trial (1995) y el Magpie Trial (2002) donde usaron como base estos esquemas clásicos sin evaluar las concentraciones del fármaco que alcanzaban las pacientes tratadas, teniendo como variables de desenlace la eclampsia y la mortalidad materna (15). Teniendo en cuenta que en la farmacocinética de toda molécula influye el volumen de distribución, la absorción, distribución y metabolismo del fármaco por el organismo, es de esperar que el régimen clásico de sulfato de magnesio presente niveles de magnesio variables en la población, derivado de la heterogeneidad de la misma en cuanto a raza, peso, función hepática, función renal y patologías preexistentes entre otras.

Actualmente no existen estudios que describan los niveles de magnesio alcanzados durante el tratamiento con sulfato de magnesio para preeclampsia severa en nuestra población, por tal razón, existe la necesidad de evaluar este comportamiento y determinar qué proporción de pacientes se encuentran fuera de los niveles terapéuticos.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Los trastornos hipertensivos complican hasta un 10% de todos los embarazos a nivel mundial. Constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. Se ha presentado un aumento en la incidencia de preeclampsia en un 25% en estados unidos en los últimos años y se estiman que causan 50.000-60.000 muertes por año. (7)

Por cada muerte materna existen 50-100 mujeres que estuvieron cerca de la muerte con una importante morbilidad, siendo los trastornos hipertensivos una de las patologías que más aporta a la prematuridad de los neonatos y un factor para futuras alteraciones cardiovasculares y metabólicas. (8)

La incidencia mundial de preeclampsia se encuentra entre un 6% a 8% de todos los embarazos. En Colombia la incidencia es mayor y se alcanzan valores superiores al 10%. En Colombia la mortalidad materna alcanza a 75 por 100.000 nacidos vivos, siendo la preeclampsia una de las principales causas aportando 15 por cada 100.000 nacidos vivos. En Antioquia la mortalidad materna ha disminuido a 47 por cada 100.000, sin embargo la mortalidad por preeclampsia continua invariable. (9) Los factores de riesgo permiten establecer medidas iniciales o para enfatizar en la necesidad de control específico. En preeclampsia una historia personal de hipertensión arterial, diabetes gestacional o enfermedades autoinmunes., historia personal o familiar de preeclampsia., nuliparidad, embarazo múltiple, sobrepeso u obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de la misma. (10)

2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

La causa de la preeclampsia aún permanece desconocida, existe más posibilidad de aparecer preeclampsia si se está expuesta por primera vez a las vellosidades coriónicas, hay abundancia de estas, existe enfermedad renal o cardiovascular preexistente o existe predisposición genética. (8)

La placentación en la preeclampsia parece estar incompleta. Al inicio, la placenta causa remodelación en las arterias espiraladas uterinas siendo esto necesario para incrementar la cantidad de sangre que se aporta por las necesidades aumentadas de oxígeno para el embarazo. Las células del citotrofoblasto invaden el endotelio y la muscular de las arterias espiraladas, aumentando su capacitancia y disminuyendo su resistencia. En la preeclampsia estos procesos se ven afectados. (11)

2.3 DEFINICIONES

Preeclampsia es un trastorno específico del embarazo con componente multisistémico que ocurre después de las 20 semanas de gestación. Presenta la aparición de hipertensión y proteinuria. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia es diagnosticada cuando hay hipertensión en asociación a trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, el desarrollo del daño renal, edema pulmonar y aparición de alteraciones visuales.(7)

Hipertensión se define como: presión sistólica de 140 mm hg o más o presión diastólica de 90 mm hg o más. Requiere de dos determinaciones con intervalo de 4 horas. Si se trata de hipertensión severa, las determinaciones pueden hacerse con intervalos de minutos.(7)

La proteinuria es diagnóstica cuando en una recolección de 24 horas se obtienen 300 mg o más. Cuando no hay disponible dicha medición, una cruz de proteínas en uroanálisis puede indicar proteinuria positiva.(7)

Clasificación de los trastornos hipertensivos

1. Preeclampsia – eclampsia
2. Hipertensión Crónica
3. Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.
4. hipertensión gestacional.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PREECLAMPSIA	
Tensión Arterial	Mayor o igual a 140 mm Hg de sistólica o mayor o igual a 90 mm de Hg la diastólica , tomada en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia, después de las 20 semanas de gestación en una mujer con cifras tensionales normales previamente.
	Mayor o igual a 160 mm de Hg de sistólica o mayor o igual a 110 mm de Hg la diastólica, la cual puede confirmarse en un corto intervalo.
Mas	
Proteinuria	Mayor o igual a 300 mg en orina de 24 horas
	Razón Proteínas/creatinina mayor o igual a 0.3
	Lectura de una + de proteínas en uroanálisis.
En ausencia de proteinuria si existen criterios de severidad:	
Criterios de severidad	
Tensión Arterial	Mayor o igual a 160 mm de Hg de sistólica o mayor o igual a 110 mm de Hg la diastólica, la cual puede confirmarse en un corto intervalo.
Trombocitopenia	Conteo plaquetario menor de 100.000
Insuficiencia Renal	Creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dl
Enzimas hepáticas	Elevadas dos veces lo normal
Edema pulmonar	
Alteraciones visuales o cerebrales.	

2.4 TRATAMIENTO

2.4.1 Aspectos históricos del tratamiento de la eclampsia. El termino eclampsia aparece entre 1619 (varandeus) y 1739 (De Sauvages) proveniente del termino griego “eklampsis” que significa brillantez destello fulgor, refiriéndose al

inicio brusco de las convulsiones. (3) De Sauvages realizo la diferenciación entre epilepsia y eclampsia al indicar que las convulsiones en la epilepsia son crónicas y recurrentes; por tanto a toda convulsión de causa aguda la llamo eclampsia. (4)

Las referencias a las convulsiones de la mujer pueden encontrarse en los escritos médicos de la antigua China, Grecia, Egipto. En la era prehipocrática se hacía alusión a la eclampsia: “en el embarazo, la somnolencia y cefalea acompañado de convulsiones es generalmente algo adverso”. En los escritos de Hipócrates se menciona: “es fatal para una mujer en estado de embarazo si convulsiona de forma aguda”. En Europa en 1540 se hacía alusión al indicar que la pérdida de consciencia y las convulsiones eran signos ominosos de muerte fetal en una mujer en trabajo de parto. En 1596 se hacían referencia a la epilepsia del útero gestante, en donde además relataban que la madre sentía como si una rata carcomiera su corazón, lo que se puede interpretar como el dolor epigástrico. Posteriormente en Francia Mauriceau en 1664 hizo referencia a que el `peligro para la madre y el feto es mayor cuando la madre no recupera la consciencia entre las convulsiones; también indico que las primigestantes tenían más riesgo que las multíparas y que las convulsiones durante el embarazo son más peligrosas que después del parto. (4)

Todas las referencias históricas son enfáticas en demostrar la gravedad de las convulsiones durante el embarazo, por tal razón se intentaron múltiples manejos para la dicha “toxemia en el embarazo”, entre dichas prácticas se incluían flebotomías, lavados gástricos, administración de aceite de castor y lavados de colon. Fue en 1924 cuando E. M. Lazard publico los resultados del manejo de las convulsiones en el embarazo con sulfato de magnesio, administrando 20 cc de una solución al 10% de sulfato de magnesio tan pronto como se presenta la convulsión. Con esto se controlaban las convulsiones, mejoraba la diuresis y de forma importante, la mortalidad (5)

Casi 100 años después el sulfato de magnesio sigue siendo parte del tratamiento de la paciente con preeclampsia-eclampsia, sin embargo, su mecanismo de acción aun es debatible. (6)

2.4.2 Farmacocinética y farmacodinamia del sulfato de magnesio. Desde que se utilizó por primera vez en 1916, el sulfato de magnesio sigue siendo uno de los medicamentos más comúnmente usados en obstetricia, principalmente en la prevención de las convulsiones en la preeclampsia. Para entender el mecanismo por el cual el sulfato de magnesio ejerce su efecto terapéutico se debe comprender su fisiología. (12)

El magnesio es el cuarto mineral ionizado más abundante en el cuerpo humano. Está implicado en más de 300 reacciones enzimáticas, en el metabolismo de los carbohidratos, en la excitabilidad cardiaca, en la contractilidad muscular y la neurotransmisión. El 50% se deposita en el hueso, el restante se distribuye en el musculo (27%), tejidos blandos (19%) y menos del (1%) se encuentra en el sistema circulatorio, en donde se utilizan diferentes formas de medición, expresadas en la tabla 1. (12)

Tabla 1. Niveles de magnesio sérico y repercusión clínica

Magnesio sérico en unidades			
<i>Unidad de medida</i>	mEq/l	Mmol/l	Mg/dl
<i>Rango Normal</i>	1.5-2.5	0.75-1.0	1.8-2.4
<i>Anticonvulsivante profilaxis</i>	4-7	2-3.5	4.8-8.4
<i>Perdida del reflejo patelar</i>	10	>5	12
<i>Paro respiratorio</i>	>12	6.3-7.1	>14

2.4.3 Efectos farmacológicos. El sulfato de magnesio presenta pobre absorción gastrointestinal, por esto se utiliza de forma parenteral, intramuscular e intravenosa. Por vía parenteral se obtienen niveles terapéuticos de forma inmediata por vía intravenosa y en 60 minutos por vía intramuscular. (12)

Por más de una década de investigaciones farmacodinámicas, el mecanismo de acción del sulfato de magnesio no está bien establecido. Fisiológicamente el sulfato de magnesio actúa como un antagonista intracelular de calcio. El calcio es importante para las contracciones del músculo liso. Disminuye la cantidad de acetilcolina liberada, bloqueo de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) en el sistema nervioso central, disminuyendo la actividad del músculo liso y disminuyendo las contracciones musculares involuntarias, disminuyendo la excitabilidad neuronal y las convulsiones .(12)

Entre los efectos cardiovasculares el sulfato de magnesio produce vasodilatación por dos mecanismos, una acción directa sobre los vasos venoso y arteriales e interfiriendo en la acción de sustancias vasoconstrictoras, siendo notable el bloqueo alfa adrenérgico. Sin embargo, en preeclampsia no ha sido suficientemente estudiado este efecto. (13)

Para el control de las convulsiones, se han postulado varias hipótesis. Teniendo en cuenta que el fármaco atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica, no tiene efecto anestésico y no tiene efecto sedativo. Sin embargo, se ha observado que su efecto anticonvulsivo es mejor que el de los anticonvulsivos usados para la epilepsia como la fenitoina, por tanto se sugiere que actúa ejerciendo un antagonismo sobre el receptor NMDA, un calcio antagonismo y vasodilatación cerebral. La corrección del vasoespasmo puede ser un importante componente de su efecto anticonvulsivo. También se sugiere que reduce la pinocitosis, reducción a la baja de acuaporinas- 4, disminuye el edema cerebral y previene la encefalopatía hipertensiva al disminuir la presión de perfusión .(13)

El sulfato de magnesio utilizado en pacientes con trabajo de parto pretérmino, fase activa, antes de las 32 semanas de gestación, es un tratamiento efectivo y seguro en la prevención de la parálisis cerebral en fetos prematuros. (22)

2.4.4 Uso del sulfato en la preeclampsia. Al inicio de los años 90, la mortalidad por eclampsia llegaba al 30%, es decir que una de cada 3 mujeres moría en los Estados Unidos. Desde que se inició el uso del sulfato de magnesio en 1924 la mortalidad cayó a un 5%, logro en donde también influyo el desarrollo de la terapia antihipertensiva y el desembarazar oportunamente a la paciente. Actualmente la muerte materna por eclampsia en estados unidos es un evento raro. (12)

Con el uso del sulfato de magnesio en el manejo de la preeclampsia severa se evita su progresión hacia la eclampsia.(14) Se considera al sulfato de magnesio como uno de los medicamentos más usados en obstetricia. (12) Su uso es principalmente como prevención y manejo de la eclampsia y como neuroprotección fetal en embarazos pretérmino.(18)

Estudios recientes muestran que el sulfato de magnesio usado como profilaxis para la eclampsia está asociado a disminución en la tasa de convulsiones recurrentes (RR 0.49 IC 95% 0.32-0.51) y disminución en la tasa de muerte materna (RR 0.62 CI 95% 0.39-0.00). Los efectos adversos asociados al uso del sulfato de magnesio pueden presentarse en las pacientes entre 15% - 67%, es efectos adversos comprenden nauseas, vomito, mareo, sensación de calor, haciendo necesario la suspensión del tratamiento.(15)

2.4.5 Dosis y administración. El primer esquema de sulfato de magnesio fue el usado por Lazard en 1925, consistía en una dosis de 2 gramos, lo cual se considera una dosis relativamente baja.(5) Posteriormente Eastman y col en 1945 usaron un esquema que consistían en 10 a 12 gramos en 24 horas, con alta preocupación por los efectos adversos que pudieran presentarse. Después en 1955 Pritchard sugiere la aplicación intramuscular de sulfato de magnesio y al observar los ascensos lentos en plasma indicó la aplicación de 4 gr intravenosos. En 1978 Zuspan establece un régimen teniendo en cuenta la carga de 4 gramos, seguidos de una infusión de 1

gramo por hora. Finalmente Sibai en 1990 sugiere el aumento de la dosis de carga a 6 gramos y la velocidad de infusión con 2 gr por hora. (16)

El estudio Magpie realizado en el 2002, comparo los regímenes de sulfato de magnesio Zuspan y Pitchard con vrs placebo, cuyos resultaos indicaban disminución de la mortalidad (RR 0.55 IC 95% 0,26-1,14) y de aparición de eclampsia (RR 0,42 IC 95% 0,29 – 0,60) .(15)

El sulfato de magnesio presenta un estrecho margen terapéutico, presenta reacciones adversas como depresión respiratoria y edema pulmonar. El rango terapéutico comprende valores de magnesio sérico entre 4,8 y 8,6 mg/dl, presentando disminución de los reflejos osteotendinosos con valores de 9-13 mg/dl y depresión respiratoria por valores superiores a 14 mg/dl. (17)

Una revisión de cochrane del 2011, comparo diferentes regímenes de administración de sulfato de magnesio. Se encontraron 17 estudios hasta el 2010 los cuales fueron analizados. Entre ellos se comparó el tratamiento con una sola dosis vrs la dosis de carga mas el mantenimiento por 24 horas, encontrando que no hubo una diferencia clara en el cociente de riesgo de la recurrencia de las convulsiones (RR 1.13 IC 95% 0.42- 3.05), la mortalidad (RR 1.13 IC 95% 0.66- 1.92).

En cuanto a prevención de la eclampsia se comparo un grupo con régimen de mantenimiento y otro con administración intramuscular. Este estudio también fue demasiado pequeño para establecer conclusiones.

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. El metanálisis pone en contexto las siguientes preguntas: Cual es la mínima dosis efectiva en cuanto a tiempo de

administración y dosis?, cuando se debe detener el tratamiento?, preguntas para las cuales aún no se han establecido respuestas. (16)

En el 2013 Charoenvidhya realiza un estudio comparativo usando esquemas de administración de sulfato de magnesio de 1 y 2 gr/hora, evaluando niveles terapéuticos a las horas 2 horas y 4 horas. Los dos esquemas mostraron niveles adecuados a las 2 horas de 70% vs. 23%, $p = 0.001$ y a las 4 horas de 80% vs. 17%. (19) Estos resultados nos permiten inferir que del total de pacientes estudiadas aproximadamente la mitad no alcanzara niveles optimos de magnesemias, mas del 50% con esquema de 2 gr/h y menos de la mitad con esquema de 1 gr/h.

La realización del presente estudio podrá determinar en nuestra población y con los esquemas de rutina usados, cual es la proporción de pacientes realmente protegidas con el fármaco y cuantas no lo están, así como indagar en los posibles factores que intervienen para que esto suceda.

2.5 DETERMINACIÓN DE MAGNESEMIA, VARIABLES ANALITICAS Y LABORATORIO

En el servicio de laboratorio clínico del Hospital Universitario de Santander se utiliza para la determinación de la magnesemia, magnesio colorimétrico. Se utiliza un tubo seco para la recolección de la muestra, la cual puede permanecer 24 horas sin refrigerar y sin alterar resultados. (20)

Las variables pre analíticas que influyen en los resultados de la magnesemia son: Puede aumentar la concentración: Almacenamiento (muestra en vacutainer con gel sin centrifugar en la oscuridad produce un incremento; muestra sin separar del paquete globular), ácido tricloroacético, proteínas, hemólisis.

Puede disminuir la concentración: Ingesta inadecuada (dieta aumentada en fosfatos o disminuida en magnesio), dieta baja en calorías y en proteínas, vegetarianismo, alcoholismo.

Enfermedades asociadas que alteran la magneemia:

Puede aumentar su concentración: Deshidratación, insuficiencia renal (aguda o crónica), diabetes mellitus incontrolada, insuficiencia adrenocortical, trama tisular, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, mieloma múltiple, enfermedad de Addison, acidosis diabética severa, infarto de miocardio.

Puede disminuir su concentración : 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, hipokalemia, cirrosis alcohólica, hipoparatiroidismo, quemaduras, trastornos neuromusculares, osteoporosis, fracturas óseas, pielonefritis, fracturas óseas, lepra, enfermedad de Whipple, diabetes mellitus, hiperfunción cortical adrenal, hiperaldosteronismo, malnutrición proteica, deficiencia de magnesio, demencia tipo Alzheimer, enfermedad cardíaca isquémica, enteritis regional o ileítis, falla cardíaca congestiva, colitis ulcerativa, hepatitis crónica activa, falla hepática, enfermedad celíaca, malabsorción, glomerulonefritis post-estreptocócica aguda, hipercalcemia (hiperparatiroidismo), acidosis diabética, excesiva lactancia, inapropiada secreción de hormona antidiurética, hipomagneemia idiopática, alimentación endovenosa prolongada, glomerulonefritis crónica, defectos de la reabsorción tubular, diálisis. (20)

2.6 INTERACCIONES DEL SULFATO DE MAGNESIO

Puede aumentar su concentración: Antiácidos que contienen magnesio, laxantes ricos en magnesio, aspirina, litio, medroxiprogesterona, progesterona, triamtereno, amiloide, calcio, vitamina D, ingesta de sales de magnesio.

Puede disminuir su concentración: Albuterol, anfotericina B, carbenoxolona, ciclosporina, digoxina, furosemida, gentamicina, glucagon, insulina, neomicina, tiazidas, anticonceptivos orales, gluconato de calcio, cefotaxime, citratos, etanol, hidroclorotiazidas, diuréticos mercuriales, aldosterona, aminoglicósidos, cloruro de amonio, cisplatino, diuréticos, laxantes, pentamidina, difenilhidantoína, intoxicación con digitálicos. (20)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar y analizar la concentración de los niveles de magnesio sérico alcanzados por las pacientes con preeclampsia severa tratadas con sulfato de magnesio en el Hospital Universitario de Santander.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características demográficas de las pacientes con preeclampsia severa tratadas con sulfato de magnesio.
- Determinar la proporción de paciente que no alcanzan los niveles terapéuticos de magnesemia durante el tratamiento con sulfato de magnesio y analizar su relación con las variables clínicas y paraclínicas

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Transversal, observacional, prolectivo, analítico.

4.2 POBLACION

4.2.1 Población de estudio. Universo: Todas las pacientes embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Santander desde el 1 de febrero de 2015 a 31 enero de 2016

4.2.2 Población Blanco. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa manejadas con sulfato de magnesia con el régimen usual.

4.3 MUESTRA

4.3.1 Criterios de Inclusión. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, con edad gestacional verificada mayor de 20 semanas y hasta el término, atendidas en el servicio de urgencias obstetricia del Hospital Universitario de Santander. Pacientes que recibirán sulfato de magnesio como tratamiento para preeclampsia severa, iniciado en la institución.

4.3.2 Criterios de exclusión. Pacientes en los que no es posible establecer el desenlace, no se complete la atención de la paciente por causas diversas, remisión, retiro voluntario entre otras.

Pacientes quienes durante la vigilancia clínica no se soliciten mediciones de magnesemia, por consideración del médico tratante o condición clínica de la paciente.

4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

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

Teniendo en cuenta que no existe literatura disponible que permita establecer cuál es la proporción hasta el momento observada en nuestra población y que existe un solo estudio en el que se considera que aproximadamente el 50% de las pacientes presentan magnesemias subóptimas, se mantendrá como hipótesis esta proporción.

Para determinar la precisión del estudio, se consideró que la proporción esperada de encontrar el desenlace es del 50% en la población a estudio, esto permite escoger un nivel de confianza del 90% donde los resultados de la investigación arrojen una proporción esperada entre el 40% y 60% siendo estos valores significativos y suficientes para hacer un análisis detallado de los posibles factores directamente relacionados. A continuación, se relaciona los posibles tamaños de muestra,

Tabla 2. Tamaños de muestra para estimar una proporción

Tamaño de muestra para estimar una proporción						
Nivel de confianza: 90%						
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

4.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

4.5.1 Captación de pacientes. Todas las pacientes candidatas a ingresar al estudio reciben atención médica en sala de partos del Hospital Universitario de Santander. Una vez se determine el diagnóstico de preeclampsia severa y la necesidad de manejo con sulfato de magnesio, se registran los datos de identificación para realizar el seguimiento clínico.

4.5.2 Seguimiento clínico. Ingreso de datos al formato de recolección de paciente (anexo 1)

Una vez el servicio de sala de partos establece el diagnóstico en una paciente como preeclampsia severa, se inscriben los datos de la paciente en el formato del anexo

1. Se toman los datos de la historia clínica.

Listado de pacientes: Las pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa y en manejo con sulfato de magnesio, serán ingresadas la lista de paciente en tratamiento con sulfato de magnesio”, de esta forma el personal tratante sabrá identificar rápidamente este grupo de pacientes entre las demás y con esto recordar de manera más eficaz la toma de las muestras de rutina para la magnesemia. El objetivo es recordar de forma más precisa al personal tratante que la paciente se encuentra con sulfato de magnesio y así solicitar la medición de magnesemia.

Toma 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. Se recomienda que sea cada 8 horas hasta completar las 24 horas de infusión, sin embargo durante la atención de urgencias pueden variar los horarios y el número de muestras, incluso algunos obstetras no toman las muestras y se guían por variables clínicas.

El objetivo de resaltar las pacientes es recordar al clínico la importancia de la toma de la muestra para garantizar que esta se realice y posteriormente con el resultado el clínico realizar los ajustes que sean pertinentes para la óptima atención de la paciente obstétrica.

Toma de muestras.

La función de toma de muestras durante la hospitalización de una paciente regular está a cargo de la auxiliar de enfermería del laboratorio clínico. Es ella 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 a favor de las pacientes y como parte de una atención de urgencia, toman muestras de laboratorio las cuales son entregadas posteriormente a la auxiliar de enfermería del laboratorio para su transporte. Es así que 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.

Recolección de datos requeridos para el estudio

Cada día, el grupo encargado del estudio, en horario acordado, ingresa al área de sala de partos, y tomara la información de la historia clínica y los formatos de recolección de datos para diligenciamiento del formato de recolección de la información, (anexo 4)

De esta forma se van registrando los datos de forma constante cuando se van generando, sin interferir con la atención médica brindada por los médicos tratantes. Como parte importante para aumentar la beneficencia de las pacientes, si durante la recopilación de la información, se observa en los datos paraclínicos alteración en los resultados y la paciente se encuentra aún en manejo con sulfato de magnesio, se informara a los médicos tratantes, en este caso a los obstetras de turno, sobre el resultado, y serán ellos quienes ejecuten una acción correctiva según su juicio clínico.

4.6 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION

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.

4.6.1 Análisis de datos. Las variables del componente demográfico se analizaron mediante distribución de frecuencias las nominales y mediante medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas continuas y discretas, con lo cual se elaboró una caracterización de la población con preeclampsia severa en nuestra región.

Las variables relacionadas con la magnesemia se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión, esto permitio la elaboración de gráficas donde el eje de las abscisas son las horas de tratamiento y el eje de las ordenadas es la magnesemia alcanzada, permitiendo observar su comportamiento en el tiempo mostrando el perfil farmacocinético del sulfato de magnesio en nuestra población.

Se realiza agrupación por niveles de magnesio y se analizo su relación con las diferentes características demográficas, específicamente el peso, y paraclínicos como los de función renal y hepática para identificar si la variación de estos influye en los niveles de magnesio sérico alcanzados. Para tal fin se realizo introducción de los datos en el programa Stata versión 12.1, permitiendo la visualización en gráficas y realización de análisis multivariado

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se realizó de acuerdo con la norma nacional vigente (resolución 008430 de 1993) para investigación en salud y la norma internacional (Declaración de Helsinki).

Se mantuvo el anonimato, la privacidad y la confidencialidad de la información personal, según el Decreto 1377 de 2013 por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 del 2012 del Congreso de la Republica, así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de agosto 22 de 2013 que regulan los asuntos de protección de datos personales.

El presente estudio es considerado investigación sin riesgo, 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 severa en manejo con sulfato de magnesio, por lo tanto el estudio se restringe a tomar estos datos de la historia clínica. Con la organización, registro y enlistado se buscó mantener vigilancia clínica adecuada de unos procedimientos de rutina y con esto garantizó el principio de beneficencia.

Las pacientes involucradas en el estudio no recibieron trato o manejo diferente a las demás en tanto que no se interfirió con el juicio clínico de los médicos tratantes,

garantizando el principio de justicia. El ente investigador tomo los datos de la historia clínica. La privacidad de los participantes, los datos obtenidos como numero de historia clínica se utilizaron para poder rastrear los resultados de laboratorio en el sistema informático, sin embargo, una vez obtenidos estos datos, cada paciente obtiene un numero consecutivo durante el estudio y el número de historia clínica fue eliminado sin quedar registro de este. De esta manera no se podrá reconocer o identificar a las participantes, garantizado su privacidad.

Se realizó una revisión por parte del Comité de Ética Médica según los periodos comprendidos en el cronograma.

6. RESULTADOS

Se captaron 100 pacientes cuya edad osciló entre 14 y 45 años (mediana de 22 años); figura 1 y 2

Figura 1. Edad de las pacientes captadas.

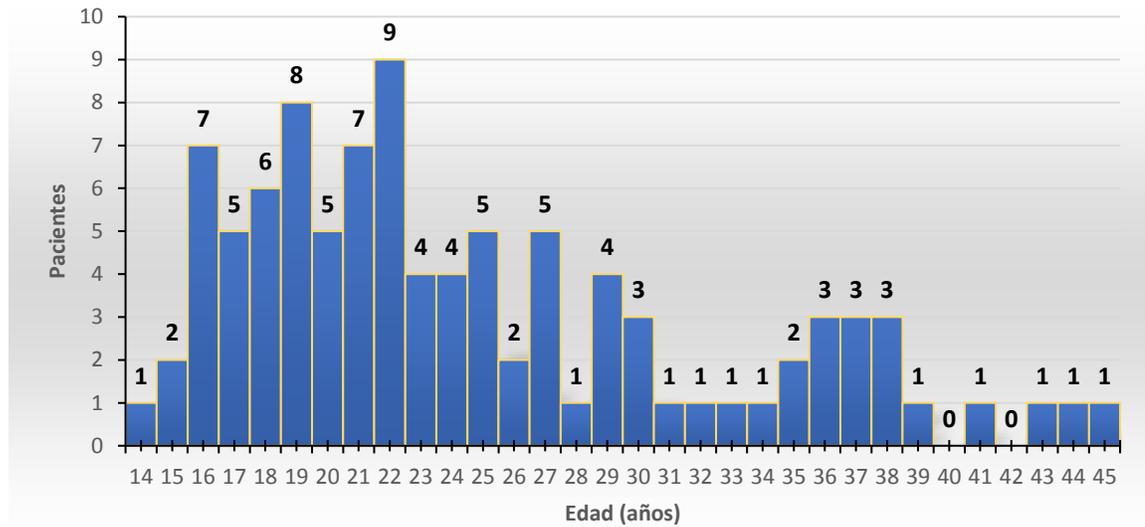
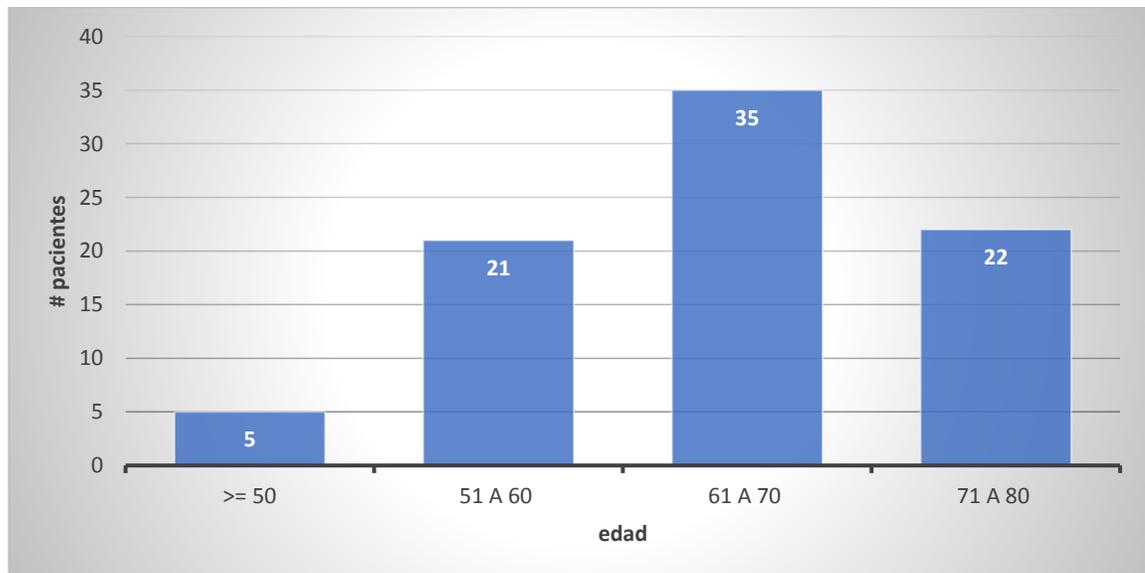


Figura 2. Edad de las pacientes agrupadas por décadas

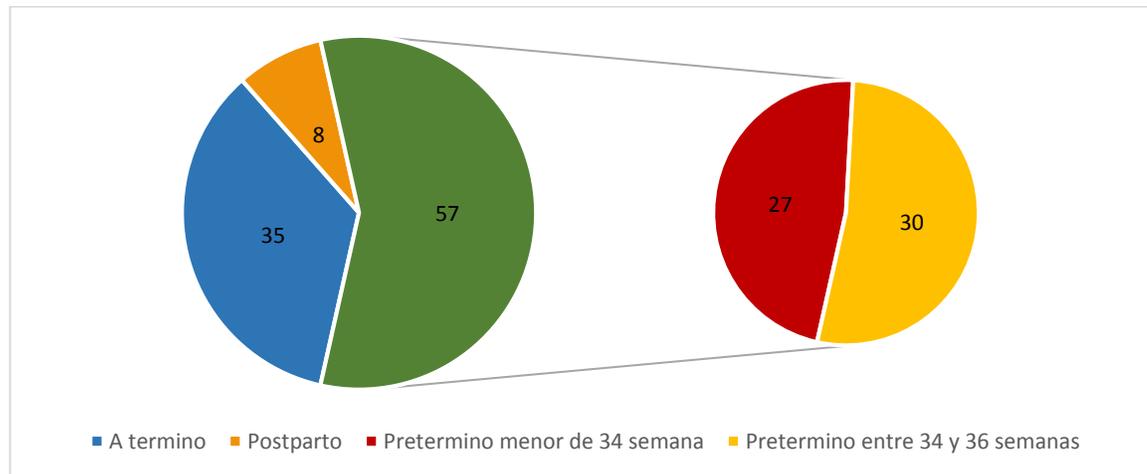


Un total de 47 (47%) pacientes eran residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga, 53 (53%) procedían de otros municipios de influencia del Hospital Universitario de Santander. Eran 46 (46%) primigestantes, 27 (27%) secundigestantes y 27 (27%) en su tercera o mayor gestación.

La edad gestacional al momento de la administración del sulfato de magnesio estaba comprendida entre 21 y 41 semanas.

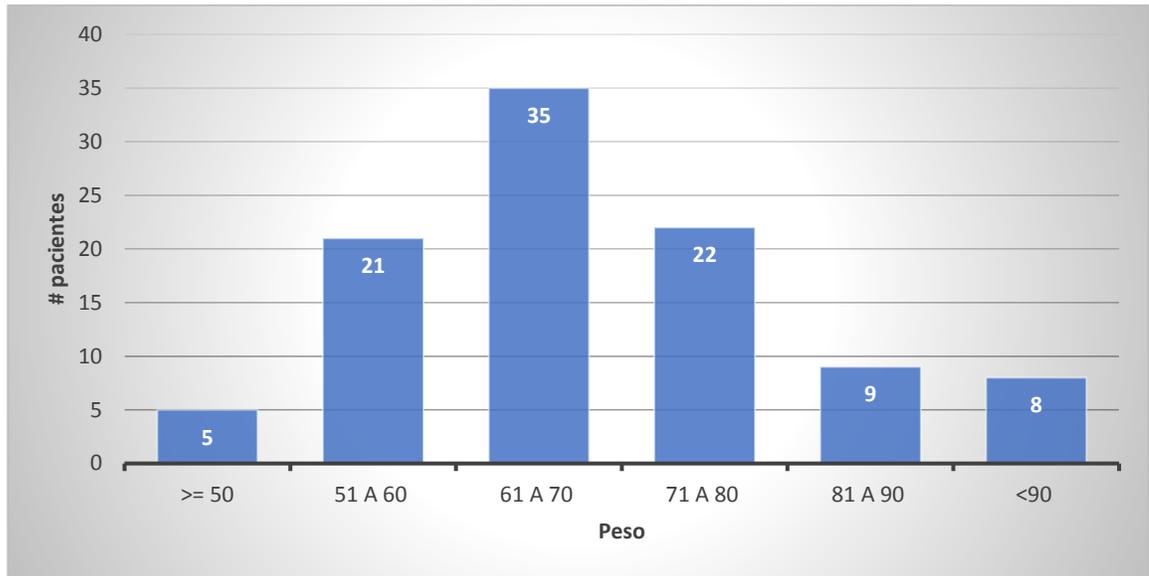
Se realiza distribución en grupos de relevancia clínica por edad gestacional, encontrando que el 57 (57%) eran embarazo pretérmino, 35 (35%) en el término y 8 (8%) en el postparto. Las pacientes con embarazo pretérmino se organizaron en menores de 34 semanas y entre 34 y 36 semanas como se muestra en la figura 3.

Figura 3. Edad gestacional distribuidas por relevancia clínica.



El peso de las pacientes se encontró entre 44 y 120 kg, mediana de 67,5 kg, la distribución observa en la figura 4.

Figura 4. Peso de las pacientes por grupos.



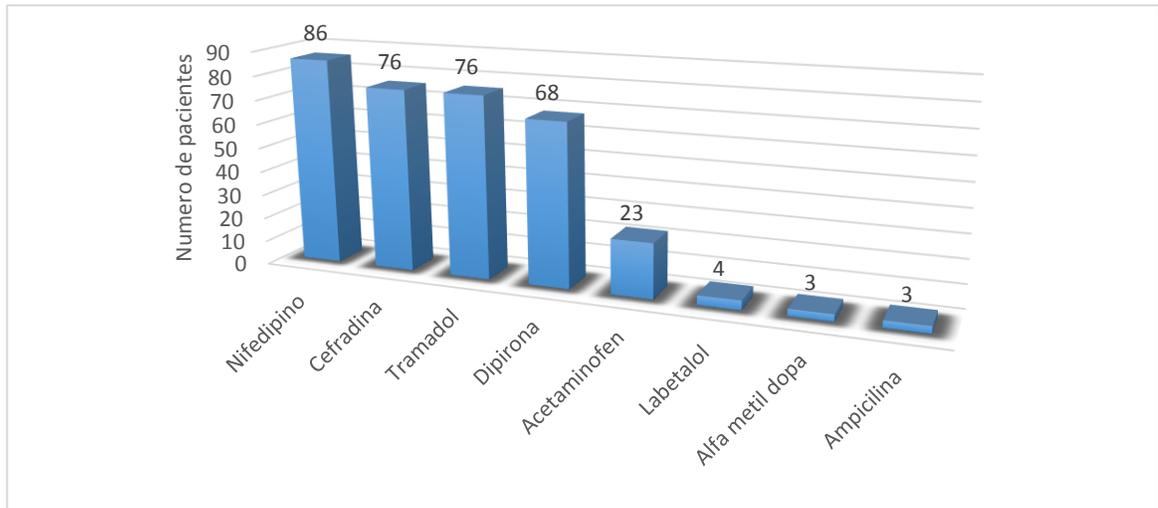
Se realiza una distribución en 3 grupos de peso con el objetivo de realizar una correlación posterior con los niveles de magnesio y las otras variables. Se organizan entre el percentil 1 al 25, percentil 26 a 74 y percentil 75 a 99 como se observa en la tabla 4

Tabla 3. Distribución del peso en grupos.

Grupos por cuartiles	Rangos peso (kg)
Percentil 1 al 25	44 - 60
Percentil 25 al 75	61 a 75
Percentil 75 al 99	76 a 120

En 86 (86%) pacientes se empleó nifedipino concomitante con la infusión de sulfato de magnesio; adicionalmente se empleó en 76 (76%) cefradina, 76 (76%) tramadol, 68 (68%) dipirona, 23 (23%) acetaminofén, labetalol en el 4%, alfa metil dopa en el 3%, ampicilina en el 3%. Figura 5. Medicamentos que no presentan interacción alguna con el sulfato de magnesio.

Figura 5. Medicamentos usados concomitantes con el sulfato de magnesio



Las participantes no tenían antecedente de tabaquismo, consumo de alcohol o sustancias psicoactivas, 2 de ellas presentaron antecedente patológico de hipertensión arterial crónica.

En todas las pacientes se realizaron estudios paraclínicos al momento del diagnóstico de preeclamsia severa consistentes en: hemograma, transaminasas, LDH, creatinina y proteinuria de 24 horas, cuyos resultados se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis de paraclínicos de perfil de toxemia

Paraclínico	Valor mínimo	Valor máximo	Media
<i>Hemoglobina (mg/dl)</i>	4,4	16	11,6
<i>Plaquetas mm³</i>	18200	441.000	211.000
<i>Leucocitos</i>	4960	24890	11845
<i>LDH</i>	119	634	247
<i>Creatinina</i>	0,32	1,43	0,65
<i>AST</i>	9,5	666	38,1
<i>ALT</i>	5	590	31,7

Se usó esquema de carga de 4 gr e infusión de 1 gr/h en 10 pacientes (10%) y esquema de carga de 6 gr e infusión de 2gr/h en 90 pacientes (90%). Se realizaron

138 tomas de magnesio sérico, 56 a las 8 horas, 71 a las 16 horas, 11 a las 24 horas como se muestra en la tabla 6.

Tabla 5. Resumen de magnesemias según horario de recolección

Aspecto	8 horas	16 horas	24 horas	Total
<i>Numero de tomas</i>	56	71	11	138
<i>Media (DE)</i>	5,46 (1,19)	5,55 (1,24)	4,70 (0,86)	5,45 (1,21)
<i>Tomas por debajo del rango terapéutico</i>	14 (25.0%)	19 (26.8%)	5 (45.5%)	38 (27.5%)

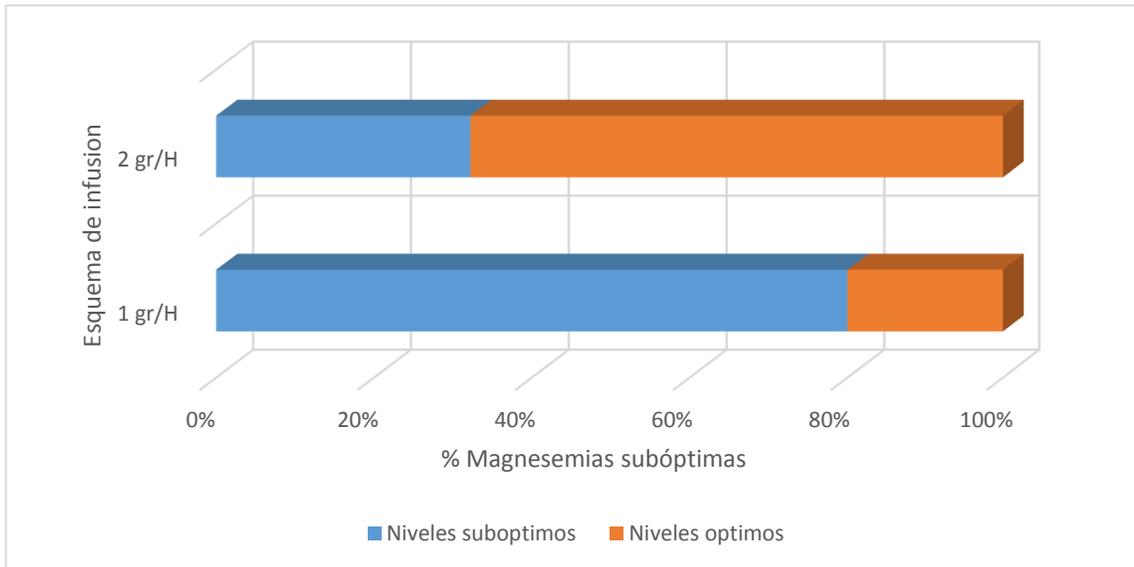
La tabla 6 muestra el valor medio de magnesemia en cada uno de los tres momentos evaluados, así como la proporción de tomas en cada momento que estaban por debajo del rango terapéutico. Esta proporción no fue mayor en la toma a las 24 horas frente a las 8 horas ($p=0.168$) y a las 16 horas ($p=0.205$).

No se hallaron valores superiores de magnesemia a 8,4 mg/dL ni signos de intoxicación por sulfato de magnesio. En 37 (37%) pacientes no se logró magnesemia en rango de profilaxis anticonvulsivante; en 29 (32.2%) de las 90 con el esquema de 2 gr/h y en 8 (80%) de las 10 pacientes con esquema de 1 gr ($p=0.003$), como se muestra en la tabla 6 y figura 5

Tabla 6. Análisis de magnesemias según régimen instaurado.

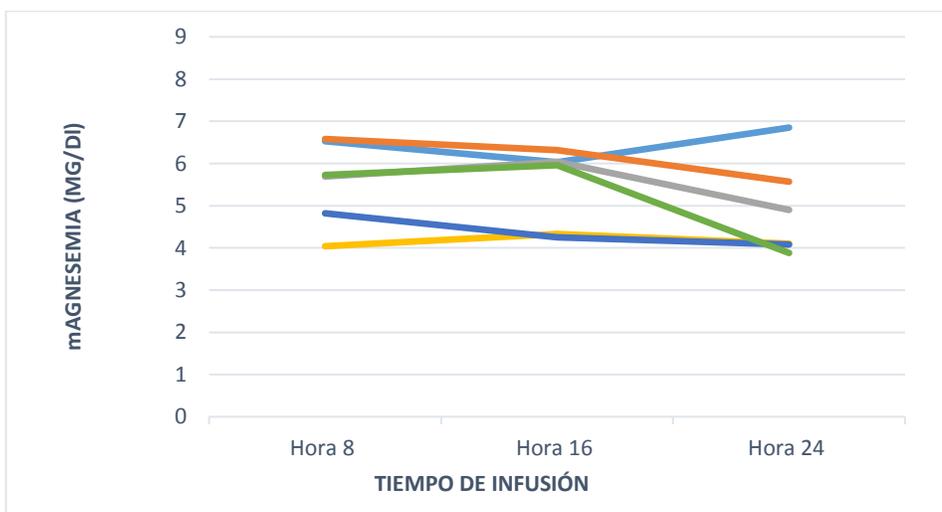
Aspecto	1 gr/h	2 gr/h	Total
<i>Numero de pacientes</i>	10	90	100
<i>Media de magnesemia (DE)</i>	4,35 (0.81)	5,41 (1,19)	5,45 (1,21)
<i>Pacientes por debajo del rango terapéutico(%)</i>	8 (80%)	29 (32,2%)	37 (37%)

Figura 6. Proporción de magnesemias subóptimas por esquema de infusión.



Se tomaron las 3 medidas en 6 (6%) pacientes, comportamiento que se aprecia en la figura 7.

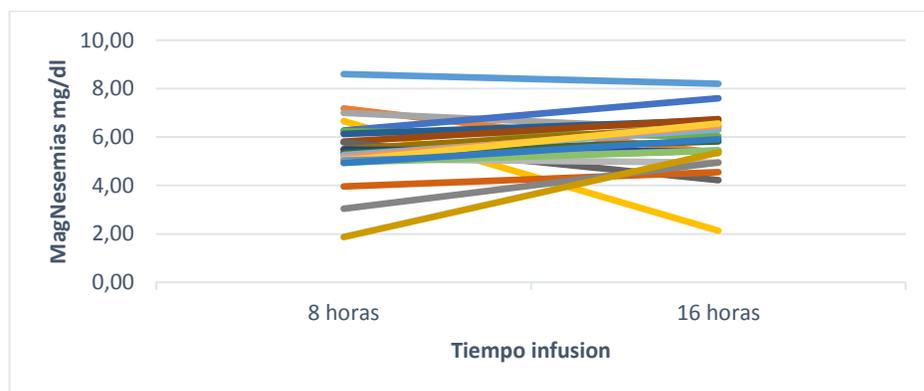
Figura 7. Comportamiento de la magnesemia en las pacientes con tres tomas durante la infusión de sulfato de magnesio.



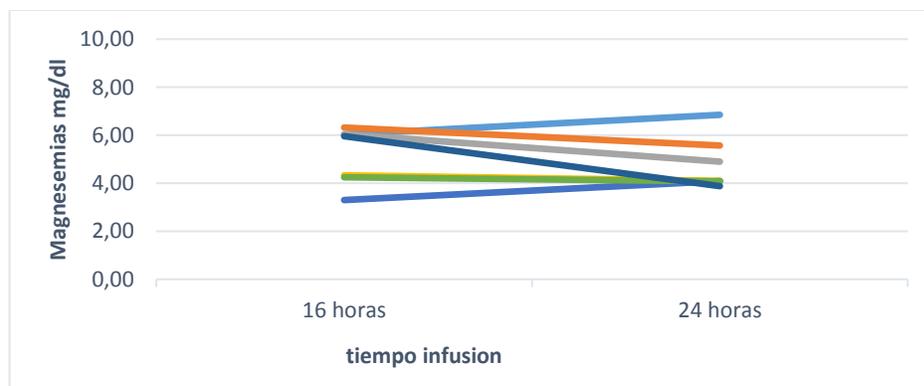
Se realizaron dos tomas en 36 (36%) pacientes: a las 8 y 16 horas, en 22 (22%), a las 8 y 24 horas en 9 (9%) pacientes, a las 16 y 24 horas en 7 (%) pacientes, comportamiento que se aprecia en la figura 8. En el cual se observa como los niveles de magnesio sérico aumentan en las primeras horas y se presenta un descenso global al comparar la primera toma con la última.

Figura 8. Comportamiento de la magnesemia en las pacientes con dos tomas durante la infusión de sulfato de magnesio. A) 8 y 16 horas, B) 16 y 24 horas, c) 8 y 24 horas

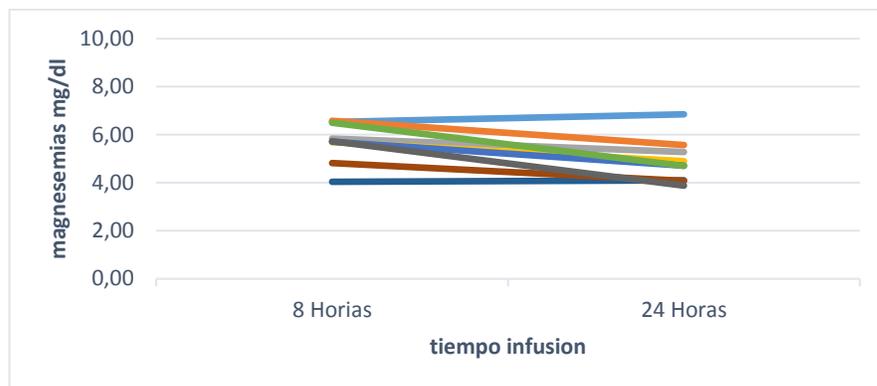
A)



B)



c)



Como se ha observado en las gráficas y tablas anteriores, 37 pacientes presentaron niveles de magnesemia por debajo del rango terapéutico, por tanto, se realizan 2 grupos, un grupo con niveles normales y un grupo con niveles subóptimas y a continuación se realiza un análisis entre estos dos grupos y las demás variables que pueden influir en el resultado de las magnesemias.

La primera relación a determinar esta entre el esquema de infusión usado y los pacientes con magnesemias subóptimas, para lo cual se realiza la tabla 7

Tabla 7. Relación entre pacientes con niveles subóptimas y esquema usado

	Pacientes con MG bajo rango terapéutico	Pacientes con MG en rango terapéutico
<i>Esquema 1 gr/h</i>	8	2
<i>Esquema 2 gr/h</i>	29	61

Con estos valores se determina el riesgo que tiene cada grupo de esquema de obtener una magnesemia en rangos normales. Se estableció que el RR (riesgo relativo) es de 3,28 con un error estándar de 1,63. Esto quiere decir que con el esquema de 2 gr hora existe 3,28 veces el riesgo de obtener una magnesemia en rangos normales.

Para el análisis de las demás variables como peso, edad, valor de creatinina se establecen grupos según relevancia estadística, al organizarse por cuartiles como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Organización de variables peso y creatinina por grupos

Grupo	Valores
<i>Peso 1</i>	44-60 kg
<i>Peso 2</i>	61 a 75 kg
<i>Peso 3</i>	76 a 120 kg
<i>Creatinina 1</i>	0.3 a 0,569
<i>Creatinina 2</i>	0,57 a 0,629
<i>Creatinina 3</i>	0,63 a 0,719
<i>Creatinina 4</i>	0,72 a 1,4

Se examina el riesgo relativo en los grupos de variables y se organizan en la tabla 10. Allí se observa que a medida que el peso aumenta existe más riesgo de no obtener una magnesemia en rangos normales. Por el contrario en los grupos de creatinina se observa como al aumentar el valor de creatinina existe más riesgo de obtener una magnesemia en rangos normales.

Tabla 9. Análisis de variables peso y creatinina por grupos

Variable	RR	Error Standar	P	IC 95
<i>Esquema infuson</i>	3,28	1,63	0,017	1,23 – 8,71
<i>Peso 1</i>	0,90	0.000062	0,000	0,9093 – 0,9095
<i>Peso 2</i>	0,69	0,075	0,001	0,557- 0,857
<i>Peso 3</i>	0,56	0.083	0,000	0,422 – 0,753
<i>Creatinina 2</i>	1,46	0,239	0,019	1,06 - 2,01
<i>Creatinina 3</i>	1,62	0,260	0,003	1,18 - 2,22
<i>Creatinina 4</i>	1,71	0,275	0,001	1,24 - 2,34

Como se observa en la tabla 10 existe una gran asociación entre el esquema de magnesemia usado y el resultado de las magnesemias, sin embargo también se observa que las variables creatinina y peso presentan una relación que depende de sus diferentes valores, por tanto, se realiza un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar dicha asociación.

Al realizar un modelo de regresión lineal múltiple con múltiples comparaciones, dado que una paciente puede incluir entre una y tres mediciones, se encontró que los únicos elementos que determina el valor de la magnesemia son la dosis de sulfato de magnesio administrada (1 vs 2 gr/hr, $\beta = 1.23$; IC95% 0.68 a 1.79), la creatininemia (por cada mg a partir de 0.32 mg/dL, $\beta = 2.69$; IC95% 1.14 a 4.19; figura 9) y el peso de la paciente (por cada kilogramo de peso a partir de 37 kg, $\beta = -0.029$; IC95% -0.018 a -0.041; figura 10). Este modelo se ajustó por el momento de la medición respecto a la aplicación de la carga de sulfato de magnesio, la edad materna, la edad gestacional y el haber sido aplicado o no en el postparto de la aplicación

Figura 9. Niveles de magnesemia según el peso de la paciente. El modelo es de regresión lineal múltiple con medidas repetidas (cada paciente puede aportar entre una y tres mediciones). En verde las pacientes que recibieron 1 gr/hr de sulfato de magnesio; en rojo, las que recibieron 2 gr/hr.

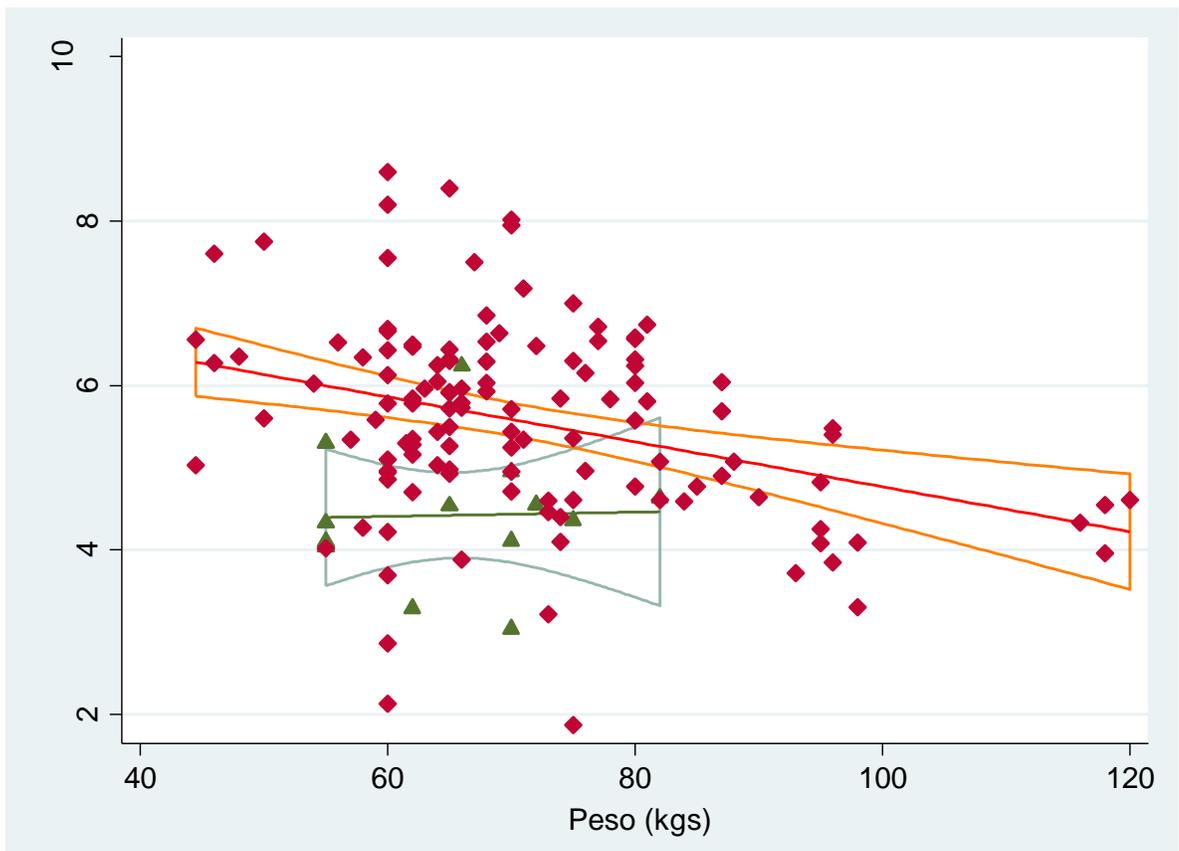
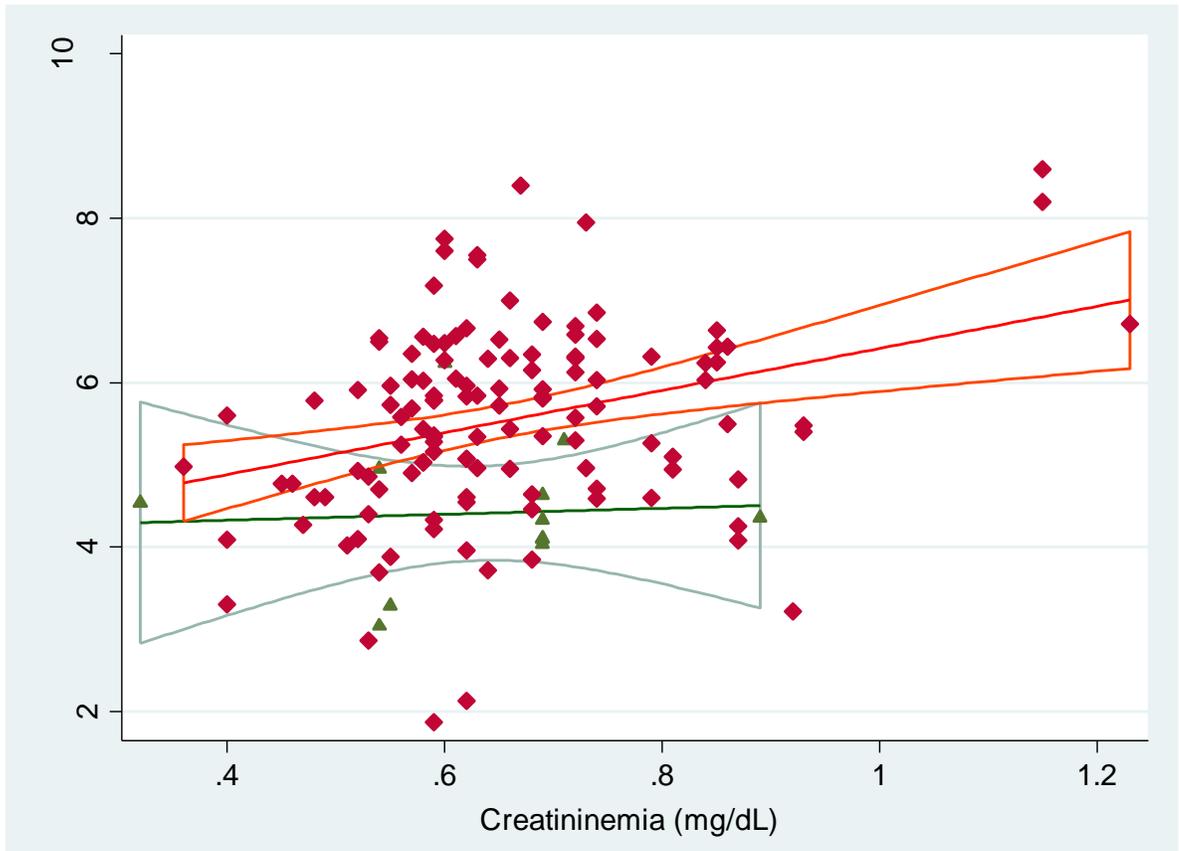


Figura 10. Niveles de magnesemia según la creatininemia de la paciente. El modelo es de regresión lineal múltiple con medidas repetidas (cada paciente puede aportar entre una y tres mediciones). En verde las pacientes que recibieron 1 gr/hr de sulfato de magnesio; en rojo, las que recibieron 2 gr/hr.



7. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se logró evaluar los niveles de magnesio sérico alcanzados por las pacientes con preeclampsia severa tratadas con sulfato de magnesio en el hospital universitario de Santander, encontrando que el 37% de ellas presenta niveles subterapéuticos, siendo las pacientes tratadas con esquema de 1 gr/h las que más alta proporción presentan (80%) y se determinó que el peso elevado y los valores bajos de creatinina influyen directamente en obtener niveles bajos de magnesemias. También se observó que son las primigestantes y pacientes jóvenes quienes presentan esta patología con mayor frecuencia. No se encontraron muertes maternas o intoxicación por sulfato de magnesio durante el estudio.

En la distribución por edades se observó que la preeclampsia severa se presenta más frecuentemente en gestantes de edad temprana, con su primer cuartil en menores de 19 años y en primigestanes, datos que se relacionan con los factores de riesgo enunciados en el Task Force del 2013 publicado por ACOG (7).

La edad gestacional de presentación de la patología tiene mayor proporción en embarazos pretérmino (57%) aportando un gran porcentaje de casos al problema del parto pretérmino, comportamiento que también se identificó en el estudio epidemiológico de Hannah Blecowe y cols, sobre parto pretermio del 2013. (23)

El análisis general de las magnesemias mostró una probabilidad mayor de tener niveles subóptimas con esquemas de 1 gr/h. Esta observación la había planteado 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” (25), sin embargo no se contaban con estudios comparativos entre los dos esquemas.

En el 2013 Charoenvidhya y colaboradores (26) realiza un estudio que compara los dos regímenes en thailandia, con 30 pacientes en cada grupo, concluyen 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 número de pacientes, en donde encontramos que con el esquema de 2 gr/h es 3,28 veces más probable de conseguir rangos terapéuticos.

En aspectos de seguridad, se observó que ninguna de las 100 pacientes estudiadas presento rangos de toxicidad o convulsiones, datos que se correlacionan con estudios de seguridad del sulfato de magnesio realizado por Malek-Mellouli M y cols en 2012 (27), en donde no hubo complicaciones maternas o neonatales con los regímenes estudiados.

En el presente estudio la proporción de pacientes con rangos subóptimas fue del 37% (37 pacientes), sin observarse convulsiones en estas. Esto se podría explicar teniendo en cuenta estudios como el de Jeremy J Pratt y colaboradores en el 2016 (28), en donde observaron regímenes con dosis más bajas, sin obtener complicaciones adicionales, pudiendo plantear la hipótesis de que la dosis de sulfato de magnesio necesaria para evitar las convulsiones sería menor a la usual.

Sin embargo a pesar de la literatura existente, la revisión de Cochrane del 2011 (16) 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.

Durante el análisis de los diferentes factores que pueden alterar los niveles de magnesio sérico se encontró que el peso y el valor de la creatinina jugaban un papel importante, llegándose a determinar que por cada kilogramo de peso a partir de 37 kg, se disminuía en 0.029 mg el valor de la magnesemia.

Otros factores que pudieran alterar los valores de las magnesemias y se tuvieron en cuenta, fueron la edad, los medicamentos concomitantes, la marca del medicamento usado. Sin embargo al comparar dichas variables no se observaron diferencias entre los grupos con niveles subóptimos y los terapéuticos.

Si tenemos en cuenta que el promedio de magnesemias es de 5,5 mg/dl, para una mediana de peso de 67,5 kg se podría esperar que un aumento de 24 kg disminuiría en 0,7 mg/d el valor las magnesemias dejándolo por fuera del rango terapéutico. Podría pensarse entonces que pacientes por encima de los 90 kg requerirían recalcular dosis de sulfato de magnesio para garantizar niveles óptimos.

Esta hipótesis esta soportada también por un estudio realizado en el 2013 por Tudel y cols (29) 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 subóptimas 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.

Para el análisis de la relación entre creatinina y magnesemias se pudo establecer que el aumento de 1 mg/dl de creatinina partir de 0.32 mg/dL, aumenta en 2.69 mg/dl los valores de magnesemia.

A partir de esto y teniendo en cuenta que el promedio de la creatinina fue de 0,65 con un valor de mediana de magnesemia de 5,5 podría pensarse que valores de creatinina mayores de 1,72 presentarían mayor probabilidad de magnesemias en rangos de toxicidad. Sin embargo harían falta estudios clínicos para validar esta hipótesis.

En el análisis de las gráficas de magnesemias contra el tiempo de infusión, se observa como a medida que aumenta el tiempo de infusión los niveles de magnesio van disminuyendo, haciéndose más notorio entre las 16 y 24 horas donde los valores medios de magnesemias fueron 5,55 y 4,7 respectivamente.

Estos hallazgos permiten plantear una nueva hipótesis que en un momento determinado entre las 16 y 24 horas de la infusión, las pacientes requieran una dosis adicional de sulfato de magnesio para volver a estar en niveles terapéuticos, sin embargo esta hipótesis no ha sido probada en ningún estudio clínico, lo que genera espacio para posibles nuevos trabajos.

Teniendo en cuenta que la mayor proporción de pacientes con niveles subóptimas se encontraron hacia el final de infusión y que aun así no se presentaron eventos convulsivos en ninguna paciente, se puede plantear varias hipótesis adicionales. La primera de ellas es considerar que el tiempo de infusión de sulfato de magnesio en las pacientes con preeclampsia 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 (30) 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 son estudios con pocos pacientes.

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 (26), en donde a pesar de tener una proporción de pacientes con bajos rangos terapéuticos no se presentaron eventos convulsivos.

Teniendo en cuenta las consideración anteriores se observa que el presente trabajo aporta información muy útil, y posee grandes fortalezas; presenta un numero importante de pacientes captadas comparado con algunos estudios enunciados previamente en donde la cantidad de pacientes estudiados no superaban los 60, además de ser realizado en un centro de tercer nivel, de referencia para el nororiente colombiano así como la aplicabilidad a pacientes con características ajustas a nuestra región.

Como parte de sus debilidades se puede enunciar la obtención de 3 medidas de magnesemias por pocos paciente, sin embargo, la mayoría presentaba dos tomas o una por paciente, con lo cual se permitió dar respuesta a los objetivos propuestos, la creación de una base de datos con 138 valores de magnesemias, con los cuales se realizaron análisis de farmacocinética los cuales no se encuentran dentro de los objetivos del trabajo pero si permitieron la creación de hipótesis nuevas, abriendo espacios para futuras investigaciones.

9 CONCLUSIONES

Durante la administración de sulfato de magnesio para el manejo de la preeclampsia severa, existe mayor riesgo de presentar niveles subterapéuticos al utilizar esquema de un 1 gr/h, pacientes con volumen alto de distribución como las obesas y valores de creatinina bajas, sin embargo a pesar de la alta proporción de pacientes con valores subóptimos de magnesemias (37%) no se observaron eventos convulsivos en las pacientes estudiadas, así como tampoco clínica de intoxicación por dicho fármaco.

En nuestra población, son las pimgestantes y las pacientes jóvenes las que aportan el mayor número de casos al problema de la preeclampsia severa, y es esta patología uno de los principales factores para presentar recién nacidos pretérmino.

Existe la necesidad de continuar con la investigación en el manejo de la preeclampsia severa, se observan pocos estudios clínicos en la literatura mundial, creando el espacio para generar iniciativas basadas en las hipótesis planteadas en el presente trabajo y darle importancia a una de las patologías más prevalentes en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

1. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Am Coll Obstet Gynecol. 2013;
2. Alfonso Balcells Gorina. la clínica y el laboratorio. 1986 Editorial MARIN, S.A. Barcelona
3. 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
4. Baha M. Sibai. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190, 1520e6
5. Caracterización de los resultados perinatales, en las pacientes con preeclampsia severa, en el Hospital Universitario de Santander del 2008 al 2012. Diego Fernando Corso Restrepo. Trabajo de Grado. Especialización en Ginecología y Obstetricia 2013
6. Carmen M. Tudela, MD, Donald D. McIntire, PhD, and James M. Alexander. Effect of Maternal Body Mass Index on Serum Magnesium Levels Given for Seizure Prophylaxis. Obstet Gynecol 2013;121:314–20
7. Charoenvidhya D1, Manotaya S, Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: a randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour. J Med Assoc Thai. 2013 Apr;96(4):395-8
8. 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
9. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-Eclapsia. Clin Obstet Gynecol. 1984;27(4).
10. Cunningham FG. Ginecología y obstetricia Williams. Ed Graw-Hill. 2011;23 edición.

11. Diaz LA. Oportunidades de investigacion en preeclampsia. Rev Colomb Ginecol y Obstet. 2008;59(3).
12. Duley L, He M, Mq A. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia (Review). 2011;(4).
13. Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005 Mar;19(1):57–74.
14. 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.
15. Hunter L a, Gibbins KJ. Magnesium sulfate: past, present, and future. J Midwifery Womens Health. 2011;56(6):566–74.
16. James MFM. Magnesium in obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Elsevier Ltd; 2010 Jun
17. Korish A a. Magnesium sulfate therapy of preeclampsia: an old tool with new mechanism of action and prospect in management and prophylaxis. Hypertens Res. 2012 Oct;35(10):1005–11.
18. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. Los angeles Obstet Soc. 1924;
19. Malek-Mellouli M1, Atef Y, Ben Amara F, Nasr M, Khaled N, Bouchnack M, Maghrebi H, Rezigia H. Safety of Magnesium sulfate in severe preeclampsia. Tunis Med. 2012 Jul;90(7):552-6
20. Medicine M. Committee opinion. 2013;122(3):727–8.
21. Michael F. Greene. Magnesium sulfate for preeclampsia. N Engl J Med. 2003;4:348.
22. Piedrahita Ochoa A jaramillo. Preeclampsia un problema complejo para enfrentar. Med y Lab. 2010;16:11–2.
23. 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. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Feb;95(2):144-56

24. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 190(6):1520–6.
25. Sosa DL, Guirado M. Estados hipertensivos del embarazo. 2013;285–98.
26. Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Apr;31(4):183–9.
27. Sulfato de magnesio para neuroproteccion fetal: revisión de la literatura. Camilo Muñoz Martinez. *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia.* Julio-Septiembre 2014 (215-227)
28. The Magpie Trial Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial:a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90
29. Townsend NS, Drummond SB. Preeclampsia: pathophysiology and implications for care. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2011 ;25(3):245–52.
30. Yoshida M, Matsuda Y, Akizawa Y, Ono E, Ohta H. Serum ionized magnesium during magnesium sulfate administration for preterm labor and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 [;128(1-2):125–8.

ANEXOS

Anexo A. Formato de recolección de pacientes

“Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”

Estudio: “Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”			
FORMATO RECOLECCION DE PACIENTES (AREA CONTROL Y RECUPERACION)			
FECHA	HORA	HISTORIA CLINICA	HORA INICIO

Anexo B. Formato de recolección de muestras

“Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”

Estudio: “Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”			
FORMATO RECOLECCION DE PACIENTES (AREA CONTROL Y RECUPERACION)			
HISTORIA CLINICA	Primera Muestra	Segunda Muestra	Tercera muestra
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____
	Hora indicada_____	Hora indicada_____	Hora indicada_____
	Realizada:_____	Realizada:_____	Realizada:_____

Anexo C. Formato de recolección de la información

“Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”

Estudio: “Evaluación de la magnesemia alcanzada en pacientes con preeclampsia severa tratadas con esquema estándar de sulfato de magnesio”	
FORMATO RECOLECCION DE LA INFORMACION	
Identificación del formulario	
Numero consecutivo: _____	Núm. Historia Clínica: _____
Fecha: Día: ____ Mes. ____ - Año: ____	
Aspectos demográficos	
Edad: _____	
Peso: _____	
Natural: _____ Procedente: _____	
Formula Obstétrica: G_P_C_A_E_	
Embarazo actual: Único: ____ Múltiple: ____	
Edad gestacional: _____ semanas Por ecografía: ____ Por FURC: _____	
Antecedentes Personales	
¿Ha sufrido de enfermedades autoinmunes?	
Si ____ NO ____ Cual? _____ Recibió tratamiento: Si ____ NO ____	
Ha sufrido de diabetes gestacional durante el presente embarazo?	
Si ____ NO ____ Recibió tratamiento: Si ____ NO ____	
Ha sufrido de hipertensión arterial crónica durante el presente embarazo?	
Si ____ NO ____ Recibió tratamiento: Si ____ NO ____	
Ha sufrido de enfermedad renal durante el presente embarazo?	
Si ____ NO ____ Recibió tratamiento: Si ____ NO ____	
Fumo durante este embarazo? Si: ____ NO: _____	
Consumió alcohol durante este embarazo? Si: ____ NO: _____	
Consumió sustancias psicoactivas durante este embarazo: Si: ____ No: _____	
Datos de Laboratorio	
Creatinina: _____ AST: _____ ALT: _____ LDH: _____ Plaquetas _____	
Hemoglobina: _____ Leucocitos: _____ Proteinuria 24 horas: _____	

Datos de niveles de magnesio

Hora de primera muestra: _____ Resultado: _____

Hora de segunda muestra: _____ Resultado: _____

Hora de tercera muestra: _____ Resultado: _____

Medicamentos concomitantes: _____

Datos de intoxicación

Presentó somnolencia? Si___ NO ___ Hora:_____

Presentó disminución de los reflejos osteotendinosos?: Si___ NO ___ Hora:_____

Presentó disminución de la frecuencia respiratoria? : Si___ NO ___ Hora:_____

Presentó paro respiratorio?: Si___ NO ___ Hora:_____

Datos tomados por: _____

Cargo:_____

Forma encuestador: _____