

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua
UNAN – Managua
Facultad de Medicina



Tesis para optar al título de Especialista en Ginecobstetricia

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL LABETALOL FRENTE A
HIDRALAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PREECLAMPSIA
GRAVE EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL BAUTISTA
ENERO 2019 – DICIEMBRE 2020.**

Autor:

Dra. Diana María Amador Bermúdez.
Residente de Ginecología-Obstetricia

Tutor:

Dr. Pedro José Silva Cerna
Jefe de Docencia-Ginecología- Obstetricia.

Tutor metodológico:

Dr. Jury Cerda Flores
Sub Director Docente Hospital Bautista

Contenido

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes.....	2
III.	Justificación.....	5
IV.	Planteamiento del problema.....	6
V.	Objetivos.....	7
VI.	Marco teórico.....	8
VII.	Hipótesis de investigación.....	19
VIII.	Diseño Metodológico.....	20
IX.	Resultados.....	30
X.	Análisis.....	41
XI.	Conclusiones.....	44
XII.	Recomendaciones.....	45
XIII.	Bibliografía.....	46
	Anexos.....	49

Opinión del tutor

El síndrome hipertensivo gestacional es una de las complicaciones más frecuentes en obstetricia siendo la segunda causa de mortalidad materna a nivel nacional, el correcto manejo de esta patología desde la prevención diagnóstico y tratamiento oportuno va a incidir positivamente o negativamente en la evolución del binomio.

El presente estudio monográfico demuestra que el uso adecuado de 2 fármacos de primera línea tanto labetalol, como hidralazina son seguros para su uso en pacientes con preeclampsia grave, presentando pocas reacciones adversas, los factores de riesgo constituyen un factor determinante en la efectividad del tratamiento de la hipertensión en la pre eclampsia.

El esfuerzo y la dedicación de demostrada en el presente estudio, constituye un importe aporte para seguir estudiando esta patología, abriendo las puertas para otros estudios, aportando al hospital bautista mucha información de utilidad y consolidando la labor docente del mismo.

Felicito a la Dra. Diana Amador por el presente trabajo y la animo a continuar aportando más estudios como este en el futuro.

Dr. Pedro Silva

Jefe docencia Ginecología y Obstetricia

Glosario

ANOVA: Analisis de varianza.

Eclampsia: Presencia de convulsiones en el embarazo.

Prostaglandina: Compuestos lipidicos derivados de los acidos grasos.

Proteinuria: Presencia de proteinas en orina.

Tinnitus: Fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído.

Trofoblasto: Estructura que se encuentra conformada por un grupo de celulas que recubren el blastocito.

Abreviaturas

ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

AFP: Antecedente Familiar Patológico.

APP: Antecedente Personal Patológico.

ARO: Alto Riesgo Obstétrico.

ERC: Enfermedad Renal crónica.

FDA: Administracion de alimentos y medicamentos.

HTA: Hipertensión.

IAM: Infarto Agudo al Miocardio.

IMC: Indice de masa corporal.

IV: Intravenoso.

MINSA: Ministerio de salud.

mmHg: Milímetros de mercurio.

NICE: Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia

NS: No Significativa.

OMS: Organizacion mundial de la salud.

PA: Presión Arterial.

PAD: Presión Arterial Diastólica.

PAM: Presión Arterial Media.

PE: Preeclampsia.

SAAF: Síndrome antifosfolipidos.

SHG: Síndrome Hipertensivo Gestacional.

TGO: Aspartato Aminotransferasa.

TGP: Alanina Aminotransferasa.

VO: Via oral.

Resumen

Con el objetivo de analizar la efectividad y seguridad del labetalol frente a la hidralazina en el tratamiento de preeclampsia grave en pacientes atendidas en el hospital Bautista de enero 2019-diciembre 2020, se realizó un estudio descriptivo, correlacional y analítico. Fueron analizados los datos sobre las características sociodemográficas, antecedentes clínicos, estudios de laboratorio y efecto de los antihipertensivos. Los análisis estadísticos efectuados fueron: descriptivos, pruebas de asociación de Phi, Análisis de Varianza Univariado (ANOVA) y el test de Fisher (LSD). Del análisis y discusión de los resultados obtenidos, se alcanzaron las siguientes conclusiones: la media de edad fue de 30 años; predominó la procedencia urbana (97%), ocupación oficinista (49.3%); El periodo de inicio tardío fue el que predominó en las pacientes, el síntoma más común encontrado fue cefalea (50%); el dato más relevante de laboratorio fue el descenso de plaquetas (27%); Los factores de riesgo predominantes fueron nuliparidad (45%), hipertensión arterial crónica (13.4%) y antecedente personal y familiar de preeclampsia (9%). La prueba de Phi demostró asociación significativa ($p = 0.020$), entre las pacientes con edad mayor de 40 años con la presencia de oliguria, índice de masa corporal mayor de 30 con epigastralgia ($p = 0.039$), elevación de transaminasas ($p = 0.095$) y trombocitopenia ($p = 0.016$). Para demostrar la relación de causalidad entre los diferentes esquemas de tratamiento utilizados para el control de la presión arterial, se realizaron tres análisis de varianza, encontrando que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los esquemas y el descenso de la presión arterial media y variación de la frecuencia cardíaca fetal, sin embargo, si se encontró diferencia en la variación de la frecuencia cardíaca materna.

Agradecimientos

Gracias a mis padres a quienes les debo cada uno de mis logros, a mi familia por el apoyo y comprensión todos estos años.

Al Dr. Pedro Silva por las oportunidades brindadas y apoyo incondicional.

A la Dra. Josefa Poveda y Dr. Francisco Guardado, con quienes tuve la dicha de estar de turno la mayor parte de mi residencia y a quienes les tengo el agradecimiento infinito por compartir sus conocimientos.

Mi gratitud, también a todos los médicos de base del servicio de ginecología y obstetricia del hospital Bautista, su apoyo y enseñanzas constituyen la base de mi carrera.

Agradezco también al Dr. Jury Cerda, asesor de esta tesis y subdirector docente, por las oportunidades brindadas desde el internado.

Y por último agradezco a mis compañeras de residencia Dra. Francis Guevara y Dra. Olendia Silva por su compañerismo, apoyo y amistad.

I. Introducción

El síndrome hipertensivo gestacional constituye una de las principales causas de muerte materna y perinatal a nivel mundial, se estima que en Latinoamérica y el caribe es responsable del 18% de las muertes maternas y en Nicaragua representa la segunda causa (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2019). En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de preeclampsia debido a que las mujeres han retrasado el inicio de su edad reproductiva lo cual conlleva a mayores comorbilidades asociadas.

Es de vital importancia realizar intervenciones oportunas en el manejo y prevención de la preeclampsia, para prevenir complicaciones tales como el desprendimiento de placenta previamente normo inserta, eclampsia, falla hepática y lesión renal aguda.

El manejo de la hipertensión arterial en el embarazo es complejo debido a múltiples factores, entre ellos su etiopatogenia desconocida y la variación en su definición y clasificación. En Nicaragua hasta hace poco el medicamento de elección era hidralazina, sin embargo este fue sustituido por Labetalol debido a que se asociaba a hipotensión. A nivel internacional el labetalol ha sido utilizado como medicamento de primera línea para el tratamiento de crisis hipertensiva gestacional, sin embargo, este es un beta y alfa bloqueador potente que puede ocasionar reacciones adversas medicamentosas severas. La dosis recomendada de inicio por la asociación americana de ginecología y obstetricia es de 10mg, en nuestro país se ha propuesto iniciar con dosis de 20 mg intravenoso (IV) y posteriormente duplicar la dosis cada 10 minutos.

Debido a que la prevalencia de preeclampsia grave en el hospital Bautista es alta al igual que en el resto del país, y al ser este un farmaco con el que no tenemos experiencia, se decide realizar el presente estudio.

II. Antecedentes

Nivel Internacional

Uno de los primeros trabajos publicados relacionados a este tema y su manejo fue realizado en la Universidad de Western Australia-1979 donde se seleccionaron mujeres embarazadas con presiones arteriales de 150/105mmHg o más con o sin proteinuria, donde el feto era inmaduro y donde era deseable y seguro prolongar el embarazo. Inicialmente, en los primeros cinco pacientes se administró labetalol solo cuando otros agentes hipotensores no tuvieron éxito o se suspendieron debido a efectos secundarios o controles deficiente de la presión arterial. El labetalol redujo efectivamente la PA en aquellas mujeres con hipertensión severa que complica el embarazo esta respuesta ocurrió en la posición supina (Michael, 1979).

Otro de los estudios de interés que se logró identificar, fue el realizado por Sibai-1987 (EE. UU) el cual comparó labetalol e hidralazina en el tratamiento agudo de la hipertensión arterial grave. Sesenta pacientes embarazadas con Presión Arterial Diastólica (PAD) de 110mmHg o más se asignaron al azar en una proporción de 2:1 para recibir inyecciones intravenosas repetidas de labetalol (20-80 mg) o hidralazina (5 mg) hasta que la PAD fuera inferior a 100mmHg. En el grupo tratado con labetalol se presentaron cuatro fracasos mientras que en el grupo tratado con hidralazina no se presentó ninguno. La hidralazina redujo la Presión Arterial Media (PAM) más que el labetalol, pero el labetalol tuvo un efecto más rápido (Mabie WC, 1987).

En cuanto a las reacciones adversas del labetalol, en la India se realizó un estudio de cohorte donde se incluyeron 2.2 millones de embarazos, se observó que los bebés nacidos de madres que tomaron bloqueadores β en el momento del parto presentaron un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal y bradicardia. Adicionalmente, encontraron que estos riesgos se presentaban con el uso del medicamento más común de este grupo, el bloqueador α - β labetalol. Estos resultados sugieren que los bebés nacidos de madres expuestas a bloqueadores β deben ser evaluados al momento del nacimiento y estrechamente monitoreados (Bateman BT, 2016).

Otro estudio realizado en India, en el Hospital Maharajá Yashwantrao comparo el efecto de nifedipina, labetalol y alfametildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo y concluyeron que los tres medicamentos antihipertensivos: nifedipina, labetalol y alfametildopa son igualmente efectivos para controlar la presión arterial tanto sistólica como diastólica y que la tasa de disminución de albúmina en orina es más alta en las pacientes que reciben labetalol. Se notificó un episodio de crisis hipertensiva grave en el 8% de los casos que recibieron *alfametildopa*, lo que puede estar asociado al inicio lento del medicamento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado fetal y perinatal (Thakur V, 2015).

Más reciente, en el 2018 en el *Kings College* en Londres se hizo una revisión sobre cuál es la evidencia que existe para sugerir labetalol como primera opción de tratamiento en la hipertensión arterial en el embarazo y concluyeron que esta recomendación se basa en pruebas limitadas de ensayos clínicos que demostraron que su eficacia y seguridad es similar a la de otros agentes antihipertensivos (Webster LM, 2018 Sep 1).

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE) no especifica un agente único como tratamiento de primera línea para mujeres con hipertensión crónica en el embarazo, pero sugiere el uso de labetalol, alfametildopa, nifedipina y menciona que la selección del tratamiento se debe basar en la prescripción antihipertensiva actual, los perfiles de efectos adversos y la potencial teratogenicidad (Webster LM, 2018 Sep 1).

Nivel Nacional

En Nicaragua se han realizado un sin número de estudios de preeclampsia, dado que el ministerio de salud (MINSAL) tiene como propósito disminuir el riesgo de muerte perinatal.

Uno de los estudios encontrados, se realizó durante marzo del 2009 a diciembre del 2011, donde se investigó el abordaje de la preeclampsia-eclampsia en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA), se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de preeclampsia/eclampsia (n=492) y se seleccionaron dos controles por cada caso. La prevalencia de preeclampsia/eclampsia fue de 3.8%. La

frecuencia de preeclampsia moderada fue de 76.8%, seguido por preeclampsia grave y eclampsia con 16.7% y 6.5%, respectivamente. Los factores de riesgo fueron: la nuliparidad, bajo nivel socioeconómico, ganancia aumentada de peso, obesidad y periodos intergenésicos ≥ 5 años. Los casos tuvieron mayor riesgo de desarrollar complicaciones maternas y perinatales, predominando el síndrome de HELLP y la prematuridad. El 44.1% de los casos no requirió el uso de ningún antihipertensivo durante su hospitalización y los antihipertensivos que más se utilizaron fueron alfametildopa e hidralazina. En todas las pacientes con preeclampsia grave y eclampsia se utilizó sulfato de magnesio (Z., 2012).

Una de las cosas de interés es ver el cumplimiento del protocolo establecido por el MINSA, en abril 2016 en el Hospital Escuela Alemán Nicaragüense (HAN), se realizó un estudio de 60 pacientes, con duración de tres meses, en el cual describieron el nivel de cumplimiento del protocolo de atención médica del síndrome hipertensivo gestacional en pacientes hospitalizadas en el servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), encontrando que el fármaco más utilizado fue hidralazina en 75% de las pacientes, seguido de nifedipina 26.7% y por último labetalol en 25% (Iglesias, 2016), siendo esto por que previamente se utilizaba hidralazina como primera línea.

A nivel del Hospital Bautista también se han realizado estudios en el tema de preeclampsia y cumplimiento del tratamiento establecido en la normativa del MINSA, en septiembre del 2011, se evaluó el conocimiento del protocolo nacional para la atención del Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG) por el personal médico, concluyendo que en cuanto al manejo de preeclampsia grave y eclampsia el antihipertensivo de elección es la hidralazina en dosis de 5 mg IV c/20 min, 4 (18.2%) médicos respondieron de manera adecuada y 18 (81.8%) de manera inadecuada; la dosis de labetalol es de 10 mg IV de los cuales 18 (81.8%) médicos respondieron de manera adecuada y 4 (18.2%) de manera inadecuada; en los casos extremos se puede utilizar Nifedipina 10 mg Vía Oral (VO) c/4h, a esto 14 (63.6%) médicos respondieron de manera adecuada y 8 (36.4%) respondieron de manera inadecuada (Ordeñana, 2011).

III. Justificación

Originalidad

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente 200,000 mujeres mueren anualmente como consecuencia de complicaciones derivadas de la preeclampsia – Eclampsia, en su mayor parte prevenibles, en Nicaragua, representa la segunda causa de muerte materna, es por esto por lo que un óptimo manejo es fundamental.

Previamente en Nicaragua se utilizaba la hidralazina como medicamento de primera línea en las crisis agudas, sin embargo, en octubre del 2018, el protocolo para la atención de complicaciones obstétricas (norma 109), estableció el labetalol como medicamento de primera línea con una dosis inicial recomendada de 20 mg. Al ser este un medicamento nuevo, en nuestro país no contamos con estudios similares a este, lo que motivó a profundizar en esta temática y realizar la presente investigación.

Conveniencia institucional

Es de gran interés para el hospital bautista ver la efectividad de los fármacos utilizados en la preeclampsia grave, para, de esta manera poder garantizar un adecuado manejo en las pacientes aseguradas que son atendidas en esta institución. También, aportará muchos beneficios ya que las pacientes con difícil control en su mayoría presentan complicaciones las cuales requieren largas estadías intrahospitalarias, aumentando los costos a la institución.

Relevancia social

El número de muertes maternas es considerado un indicador de calidad de atención y de servicios de salud en cada país, es por esto por lo que la disminución de las muertes es una de las principales metas de nuestro sistema de salud, esto ha motivado a que se realicen un sin número de estudios respecto a este tema.

Valor teórico

El presente estudio servirá como referencia para otras investigaciones similares que quieran profundizar más, acerca de la preeclampsia o ampliar el número de pacientes examinadas.

IV. Planteamiento del problema

Caracterización del problema

La preeclampsia se presenta en el 19% de todos los embarazos y ocupa el segundo lugar de causa de muertes maternas en Nicaragua, el tratamiento antihipertensivo es parte fundamental del manejo para prevenir complicaciones tales como eclampsia. (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2019).

Delimitación del problema

En el sistema de salud de Nicaragua, al igual que dentro del hospital bautista, la hidralazina había sido el fármaco de elección para el control de la preeclampsia, esto cambio recientemente cuando en octubre del 2018, el ministerio de salud estableció como medicamento de elección el labetalol. En Nicaragua no hay ningún estudio documentado de cómo responden las pacientes a este antihipertensivo o los resultados que se obtienen con su administración. Lo antes mencionado motivó a hacer este estudio, dentro de la clínica se ha observado que la administración de labetalol tiende a ser mayor y menos efectiva que de la hidralazina por esta razón se formula la siguiente pregunta.

Formulación

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del uso de labetalol versus hidralazina en pacientes con preeclampsia grave en el Hospital Bautista de enero 2019 a diciembre 2020?

Sistematización

¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio?

¿Cuáles son los factores de riesgo relevantes que incidieron en la aparición del cuadro clínico de las pacientes?

¿Cuál es la relación de asociación entre los factores de riesgo con el cuadro clínico de los pacientes en estudio?

¿Cuál es efecto de Labetalol versus Hidralazina en el descenso de la Presión arterial media, frecuencia cardíaca materna y fetal?

V. Objetivos

Objetivo General

Evaluar la efectividad y seguridad del labetalol frente a la hidralazina en el tratamiento de la preeclamsia grave en pacientes atendida del Hospital Bautista. Enero 2019 – diciembre 2020.

Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio.
2. Identificar los factores de riesgo relevantes que incidieron en la aparición del cuadro clínico de las pacientes.
3. Establecer una relación de asociación entre los factores de riesgo con el cuadro clínico de los pacientes en estudio.
4. Determinar el efecto de Labetalol versus Hidralazina en el descenso de la Presión arterial media, frecuencia cardíaca materna y fetal.

VI. Marco teórico

6.1 Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG)

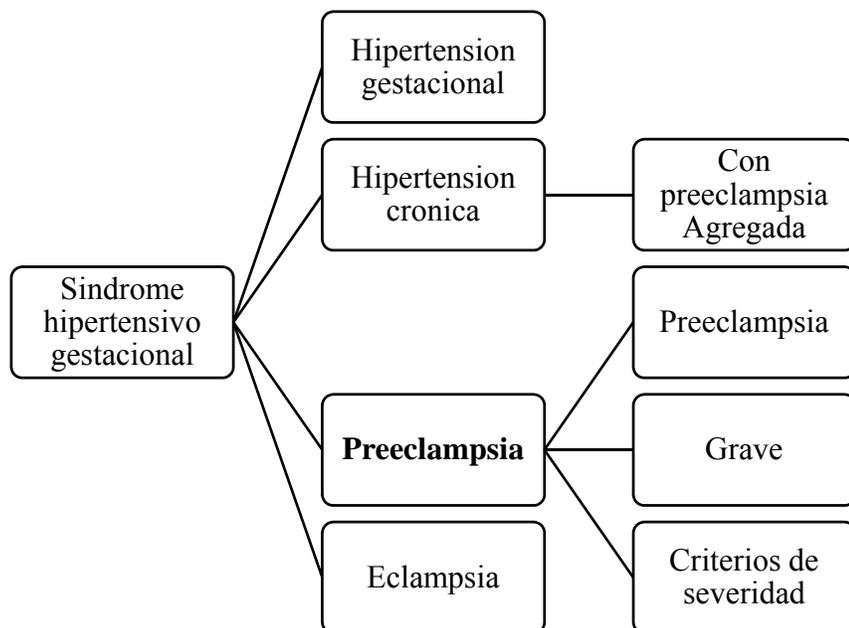
6.1.1. Definición

La hipertensión arterial en el embarazo se ha definido como la presencia de presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg y/o presión diastólica mayor o igual a 90mmHg (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

6.1.2. Clasificación del Síndrome Hipertensivo Gestacional

El síndrome hipertensivo se clasifica de acuerdo con las características clínicas y bioquímicas que presenta la paciente.

Figura 1. Clasificación y formas clínicas de presentación



Fuente: (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

Durante el embarazo las crisis hipertensivas pueden ser englobadas en cuatro categorías: preeclampsia–eclampsia, hipertensión arterial crónica, hipertensión arterial crónica con preeclampsia agregada y la hipertensión gestacional (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

Hipertensión gestacional

La hipertensión gestacional se define como la elevación de cifras tensionales en pacientes previamente normotensas sin proteinuria significativa y que inicia después de la semana veinte de gestación. Los valores de corte son presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg, y presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg, tomada en dos ocasiones con un intervalo de 4 horas, el 50% de las pacientes con hipertensión gestacional eventualmente van a desarrollar proteinuria o alguna otra disfunción orgánica consistente con preeclampsia, sobre todo si la hipertensión inicia antes de las 32 semanas de gestación. (Espinoza J, 2019).

Pacientes que previamente han sido clasificadas como hipertensión gestacional, en ausencia de proteinuria pueden ser diagnosticadas como pre eclampsia si presentan alguno de los siguientes criterios de severidad: trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100,000/L), Alteración de la función hepática (TGO y TGP doble de su valor normal), dolor persistente en epigastrio o signo de Chaussier (Espinoza J, 2019).

Hipertensión crónica

Otra entidad que se puede presentar es la hipertensión crónica, que se define como pacientes previamente conocidas como hipertensas que quedan embarazadas, pacientes que antes de las 20 semanas presentan cifras tensionales elevadas o pacientes que después de doce semanas de puerperio persisten con cifras tensionales elevadas (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

La hipertensión crónica puede complicarse con preeclampsia en un 25% de los casos, si las pacientes presentan hipertensión resistente que es el uso de más de 3 antihipertensivos en 24 horas, o pacientes que presentan proteinuria nueva o que empeora, o algún dato de severidad (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

Eclampsia

La eclampsia es la manifestación más severa de los desórdenes hipertensivos en el embarazo, se caracteriza por convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales de nueva aparición en ausencia de otras afecciones causales como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o uso de drogas. Las convulsiones pueden llevar a hipoxia materna severa, trauma, broncoaspiración entre otros. Es muy raro que las pacientes con

eclampsia presenten daño neurológico residual, sin embargo, se han reportado casos de alteraciones en la memoria y funciones cognitivas, y también se ha visto que el 25% de las pacientes presentan pérdida permanente de la materia blanca. (Espinoza J, 2019).

Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP suele estar incluido en la clasificación de los síndromes hipertensivos como una de las formas más severas de preeclampsia. Por sus siglas en inglés su nombre traduce (H) Hemólisis, (EL) enzimas hepáticas elevadas y (LP) plaquetopenia. Hay distintos criterios para su diagnóstico, sin embargo, los más utilizados son LDH elevada a 600IU/L o más, AST y ALT el doble de su valor normal, y conteo plaquetario por debajo de 100,000. Por lo general los síntomas que más se presentan son dolor en cuadrante superior derecho y malestar general hasta en 90% de las pacientes, las náuseas y el vómito se pueden presentar en el 50% (Espinoza J, 2019).

Preeclampsia

La preeclampsia es un síndrome exclusivo del embarazo, el cual se caracteriza por cifras tensionales elevadas y la presencia de proteinuria significativa, que inicia después de la semana veinte de gestación, en algunas pacientes puede presentarse sin proteinuria asociado a criterios de severidad como lo son la trombocitopenia o plaquetas menores a 100,000, insuficiencia renal, ya sea valor de creatinina superior a 1.1mg/dL o si la paciente presenta aumento de la creatinina en el doble de un valor previo registrado, alteración de las enzimas hepáticas, edema pulmonar, cefalea que no mejora con el uso de analgésicos o la presencia de alteraciones visuales (Espinoza J, 2019).

La preeclampsia puede ser de inicio temprano que representan al 5-10% de las pacientes y de inicio tardío el 75-80%, se estima una prevalencia de 0,38 y 2,72 casos por cada 100 partos de PE de inicio temprano y PE de inicio tardío, respectivamente (Lisonkova S, 2013.08.019).

6.1.3. Epidemiología

Los trastornos hipertensivos del embarazo, incluida la preeclampsia, están asociados a aumento de la morbilidad y mortalidad materna y fetal, según la organización mundial de la salud (OMS) se estima que la incidencia de los trastornos hipertensivos se presenta en el 10% de todos los embarazos a nivel mundial y la incidencia de preeclampsia es del 2-8%, en México la prevalencia de preeclampsia es del 5-10% (A, 2013).

En Nicaragua la preeclampsia constituye la segunda causa de muerte y la primera asociada a morbilidad materna y fetal, con una prevalencia de aproximadamente el 19% de todos los embarazos (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

Se estima que del 12-25% de los productos que presentan restricción del crecimiento fetal y los bebés pequeños para edad gestacional, así como el 15-20% de todos los nacimientos prematuros son atribuibles a la preeclampsia (A, 2013).

Los síntomas principales en preeclampsia son: cefalea, acufenos, fosfenos, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, vómitos y tinnitus (María Luisa Peralta-Pedrero, 2004).

6.1.4. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para desarrollar preeclampsia son: tener síndrome antifosfolípido, antecedente personal de preeclampsia, diabetes pregestacional, embarazo múltiple, nulíparas, antecedente familiar de preeclampsia, índice de masa corporal mayor a 30 kg/m², edad mayor de 40 años (MINSA, Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas., 2018).

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) indica también como factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, tener hipertensión crónica, diabetes gestacional, trombofilias, enfermedad renal, apnea obstructiva del sueño y tomando mayor importancia en años recientes, el uso de terapia reproductiva asistida (Espinoza J, 2019).

6.1.5. Fisiopatología

La fisiopatología no ha sido definida, sin embargo existen múltiples teorías, entre las cuales destaca la invasión incompleta del trofoblasto, normalmente las células del trofoblasto

en la segunda oleada de invasión aproximadamente a la semana 18, invaden las arterias espiraladas, destruyendo su capa media, haciendo que estas pasen de ser vasos de pequeño calibre, a vasos de gran calibre para que de esta manera pueda haber un adecuado aporte de flujo sanguíneo a la placenta sin embargo; se cree que en la preeclampsia, las células del trofoblasto solo invaden la porción de la decidua de las arterias espirales y no su porción miometrial, quedando estas de pequeño calibre ocasionando una restricción en el flujo placentario, lo que lleve a un estrés oxidativo con la consiguiente liberación de factores vasoconstrictores (LM, 2014).

Entre otras teorías más recientes esta la presencia de factores anti angiogénicos, en un embarazo normal se secreta factor de crecimiento placentario (PIGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estos dos son potentes sustancias proangiogenicas que aumentan las propiedades vasodilatadoras de las prostaglandinas y óxido nítrico y promueven la salud endotelial. En la preeclampsia se liberan varios factores anti angiogénicos que no permiten que el factor de crecimiento placentario y factor de crecimiento endotelial se unan a sus receptores, provocando disfunción endotelial, se pueden ver una disminución del factor de crecimiento placentario desde la semana 10 de gestación (Ngene NC, s.f.).

Hay otras teorías propuestas en cuanto a la etiología de la preeclampsia, se ha propuesto que están de por medio factores inmunológicos, habiendo una mala adaptación materna a los antígenos paternos-fetales, también se habla de la predisposición genética entre otros.

6.2. Tratamiento del síndrome hipertensivo gestacional

La función del tratamiento en la preeclampsia es prevenir las siguientes complicaciones: falla cardíaca, isquemia miocárdica, falla renal, accidente cerebro vascular isquémico o hemorrágico. Se debe de iniciar antihipertensivos en pacientes con cifras tensionales mayores o iguales a 160/110 que debe de ser confirmada con un intervalo de 15 minutos o más, los agentes de uso más frecuentes son la hidralazina, labetalol y nifedipina. No existen diferencia entre la eficacia o seguridad de labetalol frente a la hidralazina (Espinoza J, 2019).

6.2.1. Fármacos utilizados

Crisis hipertensivas

- La primera línea del tratamiento es el labetalol alfa y beta bloqueador que causa vasodilatación. La dosis utilizada es de 20, 40, 80mg IV cada 10 min. (máximo 300mg). También puede dosificarse en infusión a 1-2mg/min.
- Segunda opción es nifedipina, bloqueador de canales de calcio que ocasiona vasodilatación, se utiliza nifedipina de acción rápida en dosis de 20mg cada 20 minutos.
- La tercera opción es hidralazina, vasodilatador periférico, se utiliza en dosis de 5 a 10mg intravenoso a pasar en 2 minutos cada 20 minutos, dosis máxima acumulada de 20mg (MINSA, Protocolo de complicaciones obstetricas, 2018).

Mantenimiento

- Primera línea es labetalol en dosis de 200mg vía oral cada 8-12 horas (Máximo 2400mg).
- Segunda línea nifedipina de acción prolongada 20mg cada 6-8 horas (Máximo 120mg)
- Tercera línea es alfametildopa, agonista central adrenérgico alfa-2 que solo es utilizado de manera prolongada, se utiliza en dosis de 500mg cada 6-8 horas (Máximo 2000mg).
- Cuarta línea es la última opción y se ha planteado el uso de hidralazina en dosis de 10 a 50mg vía oral cada 6 horas (Máximo 300mg) (MINSA, Protocolo de complicaciones obstetricas, 2018).

6.2.2. Metas del tratamiento

La presión arterial (PA) debe ser reducida con tratamiento endovenoso si alcanza los 160-170/110 mm Hg para prevenir la hemorragia intracraneana. Se considera como respuesta la disminución de 30mmHg y 20mmHg en la sistólica y diastólica respectivamente. (Lapidus, 2010).

La presión debe de disminuirse lentamente entre un 15-25%, hasta alcanzar 140/90 para prevenir la hipoperfusión placentaria y hemorragia materna cerebral (Amaral LM, 2017).

6.3. Antihipertensivo Labetalol

El antihipertensivo de preferencia según las guías norteamericanas es el Labetalol, el cual es una combinación de Alfa y Beta bloqueador y tiene la ventaja sobre otros Beta bloqueadores por su acción vasodilatadora arteriolar adicional, que ayuda a disminuir la resistencia con poco o ningún efecto en el gasto cardiaco (Espinoza J, 2019).

6.3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Es un alfa y beta bloqueador mixto, disminuye la presión sanguínea por bloqueo de receptores alfa adrenérgicos arteriales periféricos y bloqueo concurrente de receptores betaadrenérgicos, con el bloqueo de los receptores adrenérgicos, disminuye la resistencia vascular periférica, con una alteración marcada de la frecuencia cardiaca o la fracción de eyección (Espinoza J, 2019).

6.3.2. Farmacocinética

El labetalol puede ser administrado por vía oral e intravenosa, experimentando en el hígado una extensa metabolización de primer paso, de tal forma que solo el 25% alcanza una circulación sistémica. Los efectos hipotensores se manifiestan a los 20 minutos, siendo máximos a las 1 – 4 horas y manteniéndose durante 8 a 14 horas. Después de la administración intravenosa, los efectos máximos se observan a los 5-15 minutos y se mantienen durante 2 a 4 horas. En los pacientes con la función renal normal, la semi vida de eliminación es de 2.5 a 8 horas.

El labetalol se distribuye por todo el cuerpo, atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche, es capaz de atravesar parcialmente la barrera hematoencefálica. Es extensamente metabolizado en el hígado por glucuronación y se excreta en las heces y en la orina. El 55-60% de la dosis se elimina en forma de metabolitos, recuperándose el 5% de fármaco inalterado. (Espinoza J, 2019).

6.3.3. Categoría FDA

Considerado categoría C (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

6.3.4. Reacciones adversas medicamentosas

- Maternas: Bronco constricción, hipotensión, fatiga, bradicardia, bloqueos cardiacos. (MINSa, 2019).
- Fetales: Aunque generalmente se considera seguro para su uso en el embarazo, los bloqueadores beta pueden atravesar la placenta y tener el potencial de causar cambios fisiológicos en los recién nacidos expuestos en el útero. Bloqueo simpático en los recién nacidos expuestos conduce a dos riesgos potenciales después del parto, hipoglucemia y bradicardia neonatales, y estudios previos han sugerido una asociación entre la exposición tardía al bloqueador beta y estos resultados (Bateman et al., 2016).

6.3.5 Contraindicaciones

Bloqueo A-V de 2º o 3 er grado, shock cardiogénico y otros estados asociados a hipotensión prolongada y grave o bradicardia grave, asma o historia de obstrucción de vías respiratorias, hipersensibilidad a labetalol; control de episodios hipertensivos tras IAM, con vasoconstricción periférica.

6.4. Antihipertensivo Hidralazina

6.4.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Vasodilatador periférico de acción directa que actúa principalmente sobre las arterias causando relajación directa del músculo liso arteriolar (Vidal, 2016).

6.4.2. Farmacocinética

La hidralazina se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. En el plasma sólo se encuentran pequeñas cantidades de sustancia libre y la mayor parte circula en forma conjugada, es decir, principalmente como hidrazona del ácido pirúvico. Tan sólo la llamada hidralazina “aparente” esto es la suma de hidralazina libre y conjugada puede medirse confiablemente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de

una hora en la mayoría de los casos (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

La hidralazina administrada por vía oral está sometida a un efecto de primer paso según la dosis (disponibilidad sistémica: 26-55%); este efecto del primer paso depende del tipo de acetilador que sea el paciente.

Tras la misma dosis, los acetiladores lentos presentan niveles plasmáticos de hidralazina “aparente” más altos que los acetiladores rápidos. La hidralazina se fija a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) en 88-90%. Hidralazina se distribuye rápidamente por el organismo y presenta una afinidad especial por los músculos de las paredes arteriales. Hidralazina atraviesa la barrera placentaria y pasa también a la leche materna (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

El patrón de los metabolitos depende del tipo de acetilador y probablemente del hidroxilador que sea el sujeto. Se ha comprobado que el metabolito principal, el N-acetil-hidralazina-ftalazinona (NAc-HPZ) es un indicador relevante del fenotipo relacionado con el fármaco. La vida media plasmática fluctúa generalmente entre dos y tres horas, pero en los acetiladores rápidos es más corta: media de 45 minutos. En los pacientes con insuficiencia renal, la vida media plasmática se alarga hasta 16 horas con un aclaramiento de creatinina (< 20 ml/min) (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

La edad avanzada no influye ni la concentración sanguínea ni el aclaramiento sistémico. Sin embargo, la eliminación renal puede resultar afectada, ya que la función renal disminuye con la edad. Hidralazina y sus metabolitos se excretan rápidamente por los riñones. En las 24 horas siguientes a una dosis oral se puede recuperar 80% aproximadamente de la misma en la orina. La mayor parte de hidralazina se excreta en forma de metabolitos acetilados o hidroxilados, parte de los cuales están conjugados con ácido glucurónico; 2-14% se excreta en forma de hidralazina “aparente” (UNAM, 2005).

6.4.3 Categoría FDA

Categoría C (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009)

6.4.4. Reacciones adversas medicamentosas

Reacciones adversas maternas:

- Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de hidralazina son: cefaleas, angina pectoris, palpitaciones, taquicardia sinusal, anorexia, náusea/vómitos y diarrea. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis bajas, aumentando las mismas gradualmente hasta obtener una respuesta antihipertensiva satisfactoria.
- La administración de hidralazina puede producir una hipotensión ortostática, aunque esta es menor que la inducida por los bloqueantes gangliónicos. Como consecuencia de esta hipotensión pueden producirse mareos, lo que se debe advertir a los pacientes.
- Los efectos secundarios a nivel gastrointestinal son menos frecuentes, estando representados por constipación e íleo paralítico.
- Con relativa frecuencia, la hidralazina ocasiona síntomas similares a los del lupus, siendo más susceptibles los sujetos que son "acetiladores lentos" (es decir cuya capacidad para metabolizar fármacos y otras sustancias por acetilación) o que tienen disfunción renal. También son más frecuentes estos síntomas de lupus cuando las dosis de hidralazina son mayores de los 200 mg/día. Entre estos síntomas del lupus se incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, pericarditis, pleuritis, rash, prurito, urticaria y eritema. Los pacientes deberán advertir a su médico si observan dolor articular, dolor anginoso, fiebre o fatiga continua, debiéndose ser el fármaco retirado si se sospecha que es el responsable de estos síntomas.
- Aunque poco frecuentes, la hidralazina puede ocasionar glomerulonefritis, probablemente de origen inmunológico. Los síntomas asociados a la glomerulonefritis son azoemia, proteinuria, cálculos urinarios y hematuria.
- También puede producir la hidralazina retención de sodio y de fluidos con el correspondiente aumento de peso y, ocasionalmente, edema. Estos efectos pueden ser parcialmente paliados por la administración concomitante de diuréticos tiazídicos.
- La hidralazina puede producir en raras ocasiones parestesias y neuritis periférica que pueden ser aliviados mediante la administración de piridoxina.
- Se han comunicado discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia y púrpura) durante los tratamientos con hidralazina, recomendándose periódicos análisis de sangre. En el caso de la aparición de alguna discrasia sanguínea, el fármaco debe ser discontinuado.

- Otras reacciones adversas, comunicadas esporádicamente, son disnea, calambres musculares, linfadenopatías, esplenomegalia y congestión nasal (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

6.4.5. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hidralazina, taquicardia, insuficiencia cardiaca derecha aislada (cor-pulmonale), insuficiencia miocárdica debida a obstrucción mecánica (como estenosis mitral o aórtica o pericarditis constrictiva), lupus eritematoso sistémico idiopático y desórdenes relacionados, porfiria, antecedentes de enfermedad coronaria, primer y segundo trimestre del embarazo (Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, 2009).

VII. Hipótesis de investigación

Los diferentes esquemas de tratamientos médicos que son utilizados y que se utilizarán en la presente investigación como abordaje terapéutico para la corrección de la presión arterial podrían tener un efecto relevante y diferente en el control de la Presión arterial.

Los esquemas de tratamiento antihipertensivo utilizados podrían tener un efecto relevante en la modificación de la frecuencia cardíaca materna y fetal en pacientes que presentan diagnóstico de preclamsia grave atendidos en el Hospital Bautista.

VIII. Diseño metodológico

Tipo de Estudio:

De acuerdo con el método de investigación, el presente estudio es observacional (Piura, 2006). De acuerdo con el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información el estudio es retro-prospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal. Según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

En el ámbito de gineco-obstetricia este estudio es de observación y control clínico, el cual se fundamenta en la aplicación del enfoque mixto, promueve la integración completa, es de carácter explicativo a través de la descripción del comportamiento terapéutico y los resultados que se obtienen en el control de los síndromes hipertensivos gestacionales.

Área de estudio:

El área de estudio se centró en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Bautista, específicamente en emergencias, labor y parto, embarazadas o puérperas aseguradas por Instituto Nicaragüense de Seguridad Social.

Universo:

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio fueron 67 embarazadas o puérperas con preeclampsia grave, que se atendieron en el hospital Bautista.

Muestra:

Pacientes con preeclampsia atendidas en el Hospital Bautista de enero 2019 a diciembre 2020.

Criterios de Selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- Pacientes con criterios de preeclampsia grave con presión arterial $>160/110$ mmHg.
- Pacientes hipertensas crónica que presentan preeclampsia agregada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con preeclampsia con afectación a órganos dianas, que no presentan presiones arteriales $>160/110$ mmHg.
- Para la parte retrospectiva se excluyeron los expedientes con información incompleta.

Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

<i>Objetivo específico 1.: Describir las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio.</i>					
Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
Características sociodemográficas	Edad	Edad en años	Ficha de recolección de datos	Cuantitativo Continua	Número de años
	Ocupación	Tipo de desempeño laboral		Cualitativa Nominal	Ama de casa Oficinista Operarias de zona franca
	Procedencia	Lugar donde habita		Cualitativa Nominal	Rural Urbana
	IMC	Estado nutricional		Cuantitativo Continua	Desnutrición < 18.5 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso: >=25-29.9 Obesidad: >=30
Características clínicas	Comorbilidades	Enfermedades asociadas a la Preeclampsia	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	SAAF Lupus ERC Hipertensión crónica Diabetes Mellitus 2 Ninguna
	Inicio de la preeclampsia grave	Momento en el que se presenta		Cualitativa nominal	Temprana (Antes de las 34 SG) Tardía (Después de las 34 SG) Puerperio

	Sintomatología	Síntomas que presenta la paciente		Cualitativa nominal	Cefalea Tinnitus Escotomas Epigastralgia Edema
	Presión arterial	Medida de la presión arterial al inicio de la crisis		Cuantitativa numérica	mmHg

Objetivo 2.: Identificar los factores de riesgo relevantes que incidieron en la aparición del cuadro clínico de las pacientes.

Variable Conceptual	Sub-Variantes o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
Factores de riesgo	Antecedentes propios de la paciente	Síndrome antifosfolípido	Ficha de recolección de datos	Cualitativa dicotómica	No SI
		Diabetes pregestacional		Cualitativa dicotómica	No SI
		Antecedente familiar de preeclampsia		Cualitativa dicotómica	No SI
		Índice de masa corporal mayor de 30		Cualitativa dicotómica	No SI
		Edad mayor de 40		Cualitativa dicotómica	No SI
	Gineco-obstétricos	Antecedente personal de preeclampsia	Ficha de recolección de datos	Cualitativa Dicotómica	No SI
		Embarazo múltiple		Cualitativa Dicotómica	No SI
		Nuliparidad		Cualitativa Dicotómica	No SI

*Hipotiroidismo en 7.5% de las pacientes.

Objetivo 3. Establecer una relación de asociación entre los factores de riesgo con el cuadro clínico de las pacientes en estudio.

Variable Conceptual	Sub-Variables o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
Diagnostico	Laboratorio	Alteración enzimas hepáticas (>70) Trombocitopenia (<100,000) Elevación creatinina	Ficha de recolección de datos	Cualitativa Dicotómica	No SI
	Clínica	PAM mayor a 125 Oliguria Alteraciones visuales Edema agudo de pulmón Dolor epigastrio o hipocondrio derecho		Cualitativa Dicotómica Cualitativa Dicotómica Cualitativa Dicotómica Cualitativa Dicotómica Cualitativa Dicotómica	No SI No SI No SI No SI

Objetivo 4. Determinar Efecto de Labetalol versus Hidralazina en el descenso de la Presión arterial media, frecuencia cardíaca materna y fetal.

Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
Efectividad de los fármacos Antihipertensivos	Disminución de la PA con el uso de Labetalol (Determinar dosis)	% descenso de la PAM	Ficha de recolección de datos.	Cuantitativa Continua	PAM posterior a tratamiento
		Descenso de PAM en mmhg		Cuantitativa Discreta	
	% descenso de la PAM	Cuantitativa Continua			
	Descenso de PAM en mmhg	Cuantitativa Discreta			
Seguridad de los fármacos Antihipertensivos	Seguridad con el uso de Labetalol	FCF Previa		Cuantitativa continua	Frecuencia cardíaca previa al tratamiento
		FCF Posterior			
	FCM Previa	Cuantitativa continua		Frecuencia cardíaca posterior al tratamiento	
	FCM Posterior				
Seguridad con el uso de la hidralazina					

	Numero de dosis requeridas	Numero de dosis necesarias para alcanzar objetivo terapéutico.		Cuantitativa continua	
--	----------------------------	--	--	-----------------------	--

Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información

Recolección de la información:

La recolección de la información tuvo dos fases:

Fase 1:

Se compiló la ficha de recolección de datos con los expedientes de las pacientes atendidas de enero a diciembre 2019, con la necesidad de recolectar información sobre el seguimiento terapéutico con labetalol e hidralazina en embarazadas o puérperas que cumplieron con los criterios de selección.

Fase 2:

La misma ficha de recolección de datos se aplicó a mujeres embarazadas y puérperas como fuente primaria de información, durante la atención médica intrahospitalaria del servicio de gineco-obstetricia en el Hospital Bautista, durante el periodo de enero a diciembre del 2020.

Plan de tabulación y análisis estadístico

A partir de los datos que se recolectaron, se diseñó la base de datos, utilizando el software estadístico SPSS versión 20 para Windows e infoStat.

Según la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas y cualitativas) y guiados por cada uno de los objetivos específicos, se realizaron análisis descriptivos, de asociación y correlación.

En los objetivos descriptivos, para las variables cualitativas expresadas en categorías se realizaron tablas descriptivas y análisis de frecuencia.

Se realizó Análisis de Contingencia para el objetivo específico de asociación, definido por variables de categorías que sean pertinentes, a las que se les aplicó la prueba estadística de Asociación de Phi Utilizando un nivel de significancia preestablecido para la prueba entre ambos factores, de manera que cuando $p \leq 0.05$ se estará rechazando la hipótesis nula planteada.

De acuerdo con el compromiso definido en los objetivos específicos, de tipo analíticos de causalidad, se realizaron los análisis inferenciales o pruebas de hipótesis específicas, tales como: el Análisis de Varianza Univariado (ANOVA o Prueba de Fisher) y el Test de Fisher

(LSD). Los análisis estadísticos antes referidos, se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en Pedroza y Dicoskiy, 2006.

IX. Resultados

9.1 Describir las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio.

La media de edad de las pacientes en estudio fue de 30.03 con un IC de 95%, con desviación estándar de 5. Las principales características sociodemográficas encontradas en el presente estudio fueron oficinistas 49.3%, procedencia urbana 97% y con un índice de masa corporal mayor de 30 encontrado en el 76% de las pacientes, el resto se detallan en la tabla 1:

Tabla 1. Características sociodemográficas

Característica sociodemográfica	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
30.03 ±5.0 IC95% LI: 28.81- LS: 31.25		
Ocupación		
Ama de casa	30	44.8%
Oficinista	33	49.3%
Operarias zona franca	4	6%
Procedencia		
Urbana	65	97%
Rural	2	3%
IMC		
20-24.9	3	4.5%
25-29.9	13	19.5%
>30	51	76%

Las principales características clínicas encontradas en el presente estudio fueron periodo de inicio tardío con 56% de las pacientes y síntoma principal la cefalea presente en 34 pacientes lo cual representa 50.9% seguido de 34.3% pacientes asintomáticas, el resto se detallan en la tabla 2:

Tabla 2. Características clínicas

Características clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Periodo de inicio de la preeclampsia		
Temprano	16	23.9%
Tardío	38	56.7%
Puerperio	13	19.4%
Sintomatología		
Cefalea	34	50.9%
Edema	12	18%
Tinnitus	8	13%
Asintomáticas	23	34.3%

9.2 Identificar los factores de riesgo relevantes que incidieron en la aparición del cuadro clínico de las pacientes.

Los factores de riesgo que predominaron en las pacientes en estudio fueron la obesidad presente en el 76%, seguido de nuliparidad en el 45% y la hipertensión crónica presente en 13.4% de las pacientes, el resto se detallan en la tabla 3:

Tabla 3. Factores de riesgo de las pacientes con preeclampsia grave atendidas en el Hospital Bautista, enero 2019-diciembre 2020.

Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes Pregestacional	2	3%
HTA Crónica	9	13.4%
Antecedente Familiar de PE	6	9%
IMC > 30	51	76%
Edad > 40 años	2	3%
Antecedente Personal de PE	6	9%
Embarazo Múltiple	1	1%
Nuliparidad	30	45%
SAAF	1	1.5%

9.3 Establecer una relación de asociación entre los factores de riesgo con el cuadro clínico de los pacientes en estudio.

Al establecer la asociación entre los factores de riesgo y la presencia de oliguria como parte del cuadro clínico presentado por los pacientes en estudio, la prueba de asociación de phi aportó la evidencia estadística de un valor $p=0.020$ con el grupo edad $>$ de 40, el cual es menor al nivel crítico de comparación $\alpha 0.005$, siendo estadísticamente significativo. Para el resto de los factores de riesgo, presentaron un valor p mayor al nivel crítico de comparación alfa 0.005 siendo estadísticamente no significativo. Con el caso de la presencia de epigastralgia al asociarlo con los factores de riesgo se encontró un valor $p=0.039$ con el grupo de pacientes con $IMC > 30$ y un valor $p=0.001$ en las pacientes con SAAF, el resto se detallan en la tabla 4:

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a cuadro clínico de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia grave atendidas en el Hospital Bautista, enero 2019-diciembre 2020

Factores de riesgo	Cuadro clínico			
	PAM > 125	Oliguria	Alteraciones visuales	Epigastralgia
Diabetes pregestacional	0.366	0.683	0.801	0.652
HTA	0.661	0.654	0.527	0.808
Hipotiroidismo	0.666	0.509	0.683	0.466
Edad > de 40	0.366	0.020	0.801	0.652
IMC > 30	0.691	0.126	0.527	0.039
APP PE	0.777	0.11	0.652	0.421
AFP PE	0.505	0.11	0.652	0.421
SAAF	0.526	0.775	0.860	0.001
Emb. Múltiple	0.109	0.775	0.860	0.752
Nuliparidad	0.416	0.823	0.111	0.258

Al establecer la asociación entre los factores de riesgo y la presencia de elevación de transaminasas como parte del cuadro clínico presentado por los pacientes en estudio, la prueba de asociación de phi aportó la evidencia estadística de un valor $p=0.095$ con el grupo $IMC > 30$ y un valor $p=0.003$ para SAAF, el cual es menor al nivel crítico de comparación $\alpha 0.005$, siendo estadísticamente significativo. Para el resto de los factores de riesgo, presentaron un valor p mayor al nivel crítico de comparación alfa 0.005 siendo estadísticamente no significativo. Con el caso de la presencia de elevación de creatinina al asociarlo con los factores de riesgo se encontró un valor $p=0.061$ con el grupo de pacientes con SAAF y embarazo múltiple, el resto se detallan en la tabla 5:

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a alteración en exámenes de laboratorio de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia grave atendidas en el Hospital Bautista, enero 2019-diciembre 2020

Factores de riesgo	Exámenes de laboratorio		
	Elevación transaminasas	Elevación creatinina	Trombocitopenia
Diabetes pregestacional	0.624	0.342	0.402
HTA	0.944	0.397	0.815
Hipotiroidismo	0.427	0.894	0.175
Edad > de 40	0.624	0.342	0.402
IMC > 30	0.095	0.760	0.016
APP PE	0.381	0.500	0.639
AFP PE	0.381	0.168	0.608
SAAF	0.003	0.061	0.084
Emb. Múltiple	0.731	0.061	0.084
Nuliparidad	0.362	0.967	0.730

9.4 Determinar el efecto de labetalol versus hidralazina en el descenso de la presión arterial media, frecuencia cardiaca materna y fetal.

Para demostrar la relación de causalidad entre los diferentes esquemas de tratamiento utilizados para el control de la presión arterial, se realizaron tres análisis de varianza (ANOVA), los que se describen a continuación.

9.4.1 Esquemas de tratamiento sobre la disminución de la PAM en mmhg.

Se establecieron seis esquemas de tratamiento aplicados a 67 pacientes (n), con un número mínimo de repeticiones de 3 y un máximo de 30. El primer esquema presenta una media global de 14 mmhg con un IC 95% LI: 5 IC 95% LS: 20. Para el resto de los esquemas se detallan a continuación en la tabla 6:

Tabla 6 Medidas de resumen

TX	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx	P(05)	P(95)
Hidra_10mg	DESCENSOPAM	3	14.00	7.94	5.00	20.00	5.00	20.00
Hidra_5mg	DESCENSOPAM	11	14.73	8.63	3.34	33.33	3.34	33.33
Lab_10mg	DESCENSOPAM	9	13.55	7.72	6.67	24.00	6.67	24.00
Lab_20mg	DESCENSOPAM	30	14.38	9.01	0.00	33.34	0.00	33.33
Lab_20mg+40mg	DESCENSOPAM	10	12.73	5.91	0.00	20.33	0.00	20.33
Lab_20mg+40mg+80mg	DESCENSOPAM	4	10.00	11.87	-6.67	20.00	-6.67	20.00

La efectividad global de los esquemas de tratamiento sobre la disminución de la PAM en mmhg, fue demostrado a través de la prueba t de student para una media, bajo la hipótesis nula de descenso mínimo de 10mmHg, presentando un valor $p= 0.0001^{**}$ estadísticamente altamente significativa.

Tabla 7. Prueba t para una media

Valor de la media bajo la hipótesis nula: Descenso de 10mmHg.

Variable	n	Media	DE	LI(95)	LS(95)	T	p(Bilateral)
DESCENSOPAM	67	13.80	8.28	11.78	15.82	13.64	<0.0001

Para realizar el análisis de varianza (ANOVA) y establecer una relación de causa efecto entre los diferentes esquemas de tratamiento y la disminución de la PAM en mmhg posterior al tratamiento, fue necesario verificar los supuestos de Fisher:

- El diagnóstico de normalidad se verifico mediante la prueba de Shapiro Francia (Q Q plot), obteniendo una r mayor de 0.94 (Anexo, figura 1).
- Para el diagnóstico de homogeneidad de varianza se utilizó la prueba de Levene obteniéndose una respuesta no significativa (NS) con un valor p mayor de 0.9999. (Anexo, tabla 1).
- El grafico de dispersión, demuestra que hay independencia de residuos. (Anexo, figura 2).

El análisis de varianza (ANOVA) apporto la evidencia estadística de un valor $p=0.94$, el que resultó ser mayor al nivel crítico de comparación alfa = 0.05, por tanto, se obtuvo un efecto no significativo entre los diferentes esquemas de tratamientos y su efecto en la disminución de la presión arterial media expresado en mmHg. La prueba LSD Fisher demostró que no hay diferencia de categoría comparada (A), con un DMS de 9.44, esto significa que no hay diferencia sobre el efecto farmacológico para reducir la presión arterial media en los diferentes esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con preeclampsia grave.

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
DESCENSOPAM	67	0.02	0.00	61.82

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	89.27	5	17.85	0.25	0.9406
TX	89.27	5	17.85	0.25	0.9406
Error	4439.51	61	72.78		
Total	4528.77	66			

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=9.44004

Error: 72.7788 gl: 61

TX	Medias	n	E.E.
Lab_20mg+40mg+80mg	10.00	4	4.27 A
Lab_20mg+40mg	12.73	10	2.70 A
Lab_10mg	13.55	9	2.84 A
Hidra_10mg	14.00	3	4.93 A
Lab_20mg	14.38	30	1.56 A
Hidra 5mg	14.73	11	2.57 A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

9.4.2 Seguridad de los esquemas de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca materna.

Se establecieron seis esquemas de tratamiento aplicados a 67 pacientes (n), con un número mínimo de repeticiones de 3 y un máximo de 30. El primer esquema presenta una media global de -12.33 con un IC 95% LI: -24 LS: -4. para el resto de los esquemas se detallan a continuación en la tabla 8.

Tabla 8. Medidas de resumen

TX	Variable	n	Media	D.E.	Min	Máx	P(05)	P(95)
Hidra_10mg	VARIACION_FCM	3	-12.33	10.41	-24.00	-4.00	-24.00	-4.00
Hidra_5mg	VARIACION_FCM	11	-15.36	5.78	-25.00	-8.00	-25.00	-8.00
Lab_10mg	VARIACION_FCM	9	9.11	7.56	-1.00	20.00	-1.00	20.00
Lab_20mg	VARIACION_FCM	30	7.40	12.36	-9.00	43.00	-7.00	30.00
Lab_20mg+40mg	VARIACION_FCM	10	13.20	10.48	1.00	37.00	1.00	37.00
Lab_20mg+40mg+80mg	VARIACION_FCM	4	-3.50	11.56	-16.00	12.00	-16.00	12.00

La seguridad global de los esquemas de tratamiento sobre la variacion de la frecuencia cardiaca materna, fue demostrado a traves de la prueba t de student para una media, bajo la hipotesis nula de variacion de la FCM de 10 latidos por minuto, presentando un valor $p=0.0001^{**}$ estadisticamente altamente significativa, lo cual indica la seguridad de los seis esquemas de tratamiento para la reduccion de la presion arterial media y su seguridad en cuanto a alteraciones de la frecuencia cardiaca materna (Tabla 9)

Tabla 9. Prueba t para una media

Valor de la media bajo la hipotesis nula: variacion de FCM de 10 latidos por minuto.

Variable	n	Media	DE	LI(95)	LS(95)	T	p(Bilateral)
VARIACION_FCM	67	3.22	14.23	-0.25	6.70	1.85	0.0682

Para realizar el análisis de varianza (ANOVA) y establecer una relación de causa efecto entre los diferentes esquemas de tratamiento y su efecto en la frecuencia cardiaca materna posterior al tratamiento, fue necesario verificar los supuestos de Fisher:

- El diagnóstico de normalidad se verifico mediante la prueba de Shapiro Francia (Q Q plot), obteniendo una r mayor de 0.94 (Anexo, figura 3).

- b. Para el diagnóstico de homogeneidad de varianza se utilizó la prueba de Levene obteniéndose una respuesta no significativa (NS) con un valor p mayor de 0.9999. (Anexo, tabla 2).
- c. El grafico de dispersión, demuestra que hay independencia de residuos. (Anexo, figura 4).

El análisis de varianza (ANOVA) aporó la evidencia estadística de un valor $p= 0.0001$, el que resultó ser menor al nivel crítico de comparación alfa = 0.05, por tanto, se obtuvo un efecto significativo entre los diferentes tratamientos y su efecto sobre la frecuencia cardiaca materna. El test LSD Fisher demostró que hay diferencia de categoría comparada (A, AB, BC, C), con un DMS de 11.70, esto significa que hay diferencia sobre los esquemas utilizados y su efecto en la frecuencia cardiaca materna.

ANOVA

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
VARIACION FCM	67	0.49	0.45	328.22

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	6537.74	5	1307.55	11.68	<0.0001
TX	6537.74	5	1307.55	11.68	<0.0001
Error	6829.90	61	111.97		
Total	13367.64	66			

LSD FISHER

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=11.70883

Error: 111.9656 gl: 61

TX	Medias	n	E.E.	
Hidra_5mg	-15.36	11	3.19	A
Hidra_10mg	-12.33	3	6.11	A
Lab_20mg+40mg+80mg	-3.50	4	5.29	A B
Lab_20mg	7.40	30	1.93	B C
Lab_10mg	9.11	9	3.53	B C
Lab_20mg+40mg	13.20	10	3.35	C

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

9.4.3 Efectividad y seguridad de los esquemas de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca fetal.

Para dar respuesta a este objetivo se excluyeron 16 pacientes que eran puérperas, dos de los esquemas de tratamiento antes propuesto presentaban un mínimo de repeticiones de 2 por lo cual también fueron excluidas.

Se establecieron cuatro esquemas de tratamiento aplicados a 51 pacientes (n), con un número mínimo de repeticiones de 4 y un máximo de 28, el primer esquema presenta una media global de 3.13 con un IC 95% LI: -8 IC LS: 12. para el resto de los esquemas se detallan a continuación en la tabla 10:

Tabla 10 Medidas de resumen

Medidas resumen

TX	Variable	n	Media	D.E.	Min	Máx	P(05)	P(95)
Hidra_5mg	VARIACIONFCF	8	3.13	7.30	-8.00	12.00	-8.00	12.00
Lab_10mg	VARIACIONFCF	4	9.00	5.03	4.00	16.00	4.00	16.00
Lab_20mg	VARIACIONFCF	28	2.71	7.26	-13.00	16.00	-10.00	15.00
Lab_20mg+40mg	VARIACIONFCF	7	6.43	12.42	-19.00	22.00	-19.00	22.00

La seguridad global de los esquemas de tratamiento sobre la disminucion de la frecuencia cardiaca fetal, fue demostrado a traves de la prueba t de student para una media, bajo la hipotesis nula de variacion de la frecuencia cardiaca fetal de 25 latidos por minuto, presentando un valor $p= 0.0019^{**}$ estadisticamente altamente significativa, lo cual indica la seguridad de los seis esquemas de tratamiento para la reduccion de la presion arterial media. (Tabla 11).

Tabla 11. Prueba t para una media

Valor de la media bajo la hipotesis nula: variacion de FCF de 25 latidos por minuto.

Variable	n	Media	DE	LI(95)	LS(95)	T	p(Bilateral)
VARIACIONFCF	47	3.87	8.06	1.51	6.24	3.29	0.0019

Para realizar el análisis de varianza (ANOVA) y establecer una relación de causalidad entre los diferentes esquemas de tratamiento y su efecto en la frecuencia cardiaca fetal posterior al tratamiento, fue necesario verificar los supuestos de Fisher:

- El diagnóstico de normalidad se verifico mediante la prueba de Shapiro Francia (Q Q plot), obteniendo una r mayor de 0.94 (Anexo, figura 5).
- Para el diagnóstico de homogeneidad de varianza se utilizó la prueba de Levene obteniéndose una respuesta no significativa (NS) con un valor p mayor de 0.9999. (Anexo, tabla 3).
- El grafico de dispersión, demuestra que hay independencia de residuos. (Anexo, figura 6).

El análisis de varianza (ANOVA) apporto la evidencia estadística de un valor $p= 0.40$, el que resultó ser mayor al nivel crítico de comparación alfa = 0.05, por tanto, no se obtuvo un efecto significativo entre los diferentes tratamientos y su efecto en la frecuencia cardiaca fetal. El test LSD Fisher demostró que no hay diferencia de categoría comparada (A), es decir, que los esquemas de tratamiento no tienen efecto diferente sobre la frecuencia cardiaca fetal, con un DMS de 8.55

ANOVA

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
VARIACIONFCF	47	0.06	0.00	208.25

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	192.93	3	64.31	0.99	0.4070
TX	192.93	3	64.31	0.99	0.4070
Error	2796.30	43	65.03		
Total	2989.23	46			

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=8.55597

Error: 65.0303 gl: 43

TX	Medias	n	E.E.
Lab_20mg	2.71	28	1.52 A
Hidra_5mg	3.13	8	2.85 A
Lab_20mg+40mg	6.43	7	3.05 A
Lab_10mg	9.00	4	4.03 A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

X. Analisis

Nuestros resultados muestran que entre las pacientes con preeclampsia grave predominan las siguientes características sociodemográficas: la media de edad fue de 30 años, de procedencia urbana (97%), al igual que también se encontró que la ocupación en la que más predominó fue en las oficinistas representando el 49.3% seguido de las amas de casa con 44.8%.

En cuanto al periodo de inicio de la enfermedad se encontró un mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron preeclampsia de manera tardía (57%) y en menor medida de inicio temprano (23.9%). Estos resultados son similares a los encontrados por Lisonkova, quien reportó la preeclampsia de inicio temprano representan el 5 al 20% de las pacientes y la preeclampsia de inicio tardío el 75-80%, lo cual indica un mejor pronóstico para las pacientes ya que las complicaciones en pacientes con preeclampsia de inicio tardío son menores. Se encontró que de las 16 pacientes que presentaron preeclampsia de inicio temprano, 6 tenían el antecedente de hipertensión crónica.

En un estudio publicado en la gaceta de médicos de México en el 2004, encontraron que los síntomas predominantes en las pacientes con preeclampsia eran cefalea, tinnitus y escotomas, lo cual es similar a lo encontrado en nuestro estudio, en el cual el síntoma predominante fue cefalea (50%), sin embargo encontramos un porcentaje alto de pacientes que acudían refiriendo edema (18%) y pacientes asintomáticas (34.3%) seguido de tinnitus (13%) y en menor medida escotomas (7%).

También fueron valorados los cambios de laboratorio que presentaron las pacientes en estudio, encontrándose que el dato más relevante fue el descenso de las plaquetas por debajo de 150,000 presente en 27% de las pacientes, seguido de elevación de creatinina en 21% y elevación de transaminasas en 10%. En un estudio publicado en la revista Elsevier por el servicio de bioquímica clínica del hospital universitario de Asturias, se encontró que el recuento de plaquetas es clave en la evaluación de las pacientes con preeclampsia grave ya que es uno de los signos de gravedad y criterio diagnóstico de síndrome de HELLP, y también se ha observado que recuentos bajos de plaquetas son relacionados con mayor riesgo de complicaciones maternas.

Respecto a los factores de riesgo, el que más predominó fue el IMC mayor de 30 encontrado en el 76% de las pacientes, resultado similar al establecido por el protocolo 109 del MINSA, donde se describe que el riesgo relativo de presentar preeclampsia en las pacientes con IMC mayor de 30 es de 2.47. Estos hallazgos también son similares a los encontrados en la bibliografía revisada, Poon y cols. Encontraron un incremento del riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia asociado a la elevación del IMC al inicio de la gestación. En dicho trabajo, el IMC se incluye en el análisis de regresión como una variable cuantitativa y concluyen que por cada unidad que aumenta el IMC materno, el riesgo de desarrollar preeclampsia tardía se eleva 0,096 veces y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial gestacional se eleva 0,098 veces.

Otros de los factores de riesgo que se encontraron fueron la nuliparidad en el 45% de las pacientes, este es un dato similar al descrito por Sibai, quien refiere que la preeclampsia es una enfermedad principalmente de la mujer nulípara. Según Chesley, aproximadamente el 75% de las mujeres con preeclampsia son nulíparas. Otros factores de riesgo encontrados fueron la hipertensión arterial crónica en 13.4% de las pacientes y en menor medida antecedente personal y familiar de preeclampsia con 9%.

Como dato relevante, aunque la normativa de nuestro país no lo describe como un factor de riesgo, se encontró que 7.5% de las pacientes tenían como comorbilidad el hipotiroidismo. Wilson y colaboradores, en un estudio con 24,883 embarazadas encontró que pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollo de preeclampsia grave en comparación con las mujeres eutiroides.

Como dato relevante se encontró que la paciente con síndrome antifosfolípido se asoció a obesidad, a preeclampsia de inicio temprano, a nuliparidad, parto pretérmino, elevación de transaminasas y trombocitopenia, al igual que requirió dos dosis de labetalol, datos similares a los establecidos por el clinic de Barcelona quienes refieren que la preeclampsia grave que aparece antes de la semana 34 suele estar relacionado a SAF, y que de hecho el 11 al 17% de estas pacientes son positivas para anticuerpos antifosfolípidos.

Los Factores de riesgo estadísticamente significativos en cuanto a su asociación a alteraciones del cuadro clínico en pacientes fueron: el IMC mayor de 30 y SAAF con epigastralgia, edad mayor de 40 años con la presencia de oliguria, el resto de los factores de

riesgo no fueron estadísticamente significativos. En el estudio tuvimos dos pacientes con edad mayor de 40 años el único factor encontrada en ambas fue la obesidad.

El factor de riesgo que se asoció con mayor relevancia a alteraciones de exámenes de laboratorio fue el síndrome antifosfolípido que se asoció a elevación de transaminasas, trombocitopenia y elevación de creatinina.

El embarazo múltiple se asoció a elevación de creatinina y trombocitopenia, el IMC mayor de 30 con elevación de transaminasas y trombocitopenia. El resto de los factores de riesgo no fueron estadísticamente significativos.

Se analizaron seis esquemas de tratamiento, su eficacia en la reducción de la presión arterial media y su seguridad en cuanto a variación de la frecuencia cardiaca materna y fetal, se realizó análisis de varianza y prueba LSD de Fisher encontrando que no hay diferencia de categoría comparada en el descenso de la PAM y alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, demostrando que ambos medicamentos pueden ser utilizados, se encontró diferencia de categoría comparada en cuanto a alteraciones en la frecuencia cardiaca materna por lo cual el labetalol no se recomienda sea utilizado en pacientes con bradicardia y la hidralazina con en pacientes con taquicardia, es importante valorar comorbilidades para decidir el fármaco adecuado a utilizarse en cada paciente, se encontró que hubo un descenso de la frecuencia cardiaca materna de 43 latidos por minuto en una paciente con hipotiroidismo posterior al uso de dos dosis de labetalol.

De las 67 pacientes en estudio, la hidralazina fue utilizada en 14, se comparo la presion arterial media antes y posterior a su uso, encontrando que ninguna paciente presento hipotension, el valor minimo de descenso de PAM registrado fue de 4mmHg y el maximo de 33mmHg. Tambien fue analizada la frecuencia cardiaca materna previa y posterior al uso de hidralazina sin encontrar datos significativos, la frecuencia cardiaca mas alta fue de 102 latidos por minuto considerado normal en pacientes gestantes.

En el grupo de pacientes que utilizaron hidralazina no se encontro ningun fracaso terapeutico, ninguna amerito cambiar a otro farmaco antihipertensivo, en el grupo de pacientes tratadas con labetalol 9 ameritaron uso de hidralazina. En el grupo de pacientes tratadas con

Hidralazina no se presentaron reacciones adversas medicamentosas, en el grupo de pacientes tratadas con labetalol 4 presentaron bradicardia.

Aunque la norma de nuestro país establece que la dosis mínima de labetalol a utilizarse es de 20mg en 9 pacientes del estudio fue utilizado 10mg, encontrando que el valor mínimo de descenso de PAM registrado fue de 6mmHg y el máximo de 24mmHg siendo igual de efectivo en el descenso de la PAM que en pacientes en las que se utilizó 20mg.

XI. Conclusiones

1. Se encontró predominio de preeclampsia grave en mujeres con características sociodemográficas de edad mayor de 29 años, obesidad, con ocupación oficinistas, seguido de las amas de casa. En cuanto a las características clínicas se observó que el síntoma predominante fue cefalea, seguido de edema y un alto porcentaje de pacientes asintomáticas. El periodo de inicio de la enfermedad que más predominó fue tardío y en menor medida de inicio temprano. Entre las alteraciones de laboratorio predominó el descenso de plaquetas, seguido de elevación de creatinina y un porcentaje menor de pacientes con elevación de transaminasas.
2. Los factores de riesgo que más predominaron en las pacientes en estudio fueron el IMC mayor de 30, nuliparidad y en menor medida antecedente personal y familiar de preeclampsia.
3. Los factores de riesgo que más se asociaron a alteraciones del cuadro clínico en pacientes fueron edad mayor de 40 años, IMC mayor de 30 y SAAF. Los factores de riesgo que más se asociaron a alteración de exámenes de laboratorio fueron IMC mayor de 30, SAAF y embarazo múltiple.
4. Tanto el uso de labetalol como la hidralazina, son efectivos en el descenso de la presión arterial, demostrando seguridad al no incidir con relación a la frecuencia cardíaca fetal.

XII. Recomendaciones

Al servicio de Ginecoobstetricia

- Se recomienda hacer énfasis en la detección de factores de riesgo para preeclampsia en los controles prenatales.
- Se recomienda el uso de labetalol e hidralazina como tratamiento de primera línea (Respetando normas MINSA), basado en su poca repercusión en la variación de la frecuencia cardíaca fetal.
- Se recomienda utilizar labetalol o hidralazina en las crisis hipertensivas, ya que ambos producen descenso de presión arterial media.
- Se recomienda mejorar el llenado del expediente clínico, plasmando presión arterial media, frecuencia cardíaca fetal y materna antes y después de la administración de antihipertensivos.
- Se recomienda realizar monitoreo fetal continuo durante la administración de hidralazina.
- Se recomienda individualizar el tratamiento de las pacientes según sus características clínicas.

XIII. Bibliografía

- A, J. (October de 2013). *Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity*. . Obtenido de Nutr Rev [Internet]. 71 Suppl 1(0 1):S18–25.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147919>
- Amaral LM, W. K. (19 de August de 2017). *Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia*. . Obtenido de Curr Hypertens Rep [Internet]. 61. : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689331>
- B.M. Sibai, T. Gordon, E. Thom, S.N. Caritis, M. Klebanoff, D. Mcnellis, *et al*. *Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units*. Am J Obstet Gynecol, 172 (1995), pp. 642-648
- Chesley LC. *History and epidemiology of preeclampsia eclampsia*. Clin Obstet Gynecol 1984;27:801-20.
- Servei de Medicina Maternofetal. *Síndrome antifosfolípids y embarazo* 2014. Clinic de Barcelona
- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6): 544.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
- Bateman BT, P. E. (2016). Late Pregnancy Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. . *Pediatrics*. , 138(3):e20160731–e20160731.
- Centro colaborador de la administracion nacional de medicamentos, a. y. (2009). *VADEMECUM* . Obtenido de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1001.htm>
- Espinoza J, V. A. (2019). Gestational Hypertension and Preeclampsia. (P. Bulletin, Ed.) *Colegio Americano de obstetricia*, numero 202.
- Karen L. Wilson, Brian M. Casey, Donald D. McIntire, Lisa M. Halvorson and F. Gary Cunningham. *Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy*. *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 119, No. 2, Part 1, February 2012
- Iglesias, R. (2016). *Evaluar el cumplimiento del protocolo de atención médica del síndrome hipertensivo gestacional en pacientes hospitalizadas en el servicio de alto riesgo*

- obstetrico con diagnostico de preeclampsia grave en el hospital escuela Aleman Nicaraguense*. Managua: UNAN.
- Lapidus, D. A. (2010). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo.
- LM, G. C. (2014). Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Vol. 60 . scielo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 321–32.
- Mabie WC, G. A. (1987). *A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy*. .
- Michael, C. (1979). *Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy*. The British Pharmacological Society.
- MINSA. (2013). *Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas*. Managua, Nicaragua: MINSA.
- MINSA. (2018). *Protocolo de complicaciones obstetricas*.
- MINSA. (2018). *Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas*. Managua, Nicaragua: MINSA.
- MINSA. (2019). Norma complicaciones obstetricas.
- MINSA. (2019). *Protocolos para la Atención de las Complicaciones Obstétricas*. Managua, Nicaragua: MINSA.
- Ngene NC, J. M. (s.f.). *Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222938#>
- Ordeñana, D. (2011). *Conocimiento del protocolo nacional para la atención del síndrome hipertensivo gestacional por el personal médico del Hospital Bautista* . Managua: UNAN.
- Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. *Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach*. *J Hum Hypertens* 2010;24:104-10. DOI: 10.1038/jhh.2009.45.
- Thakur V, T. A. (2015). Comparison of effect of nifedipine, labetalol and methyldopa in treatment of hypertension in pregnancy in a tertiary care government hospital. . *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* , 17–22.
- UNAM. (Junio de 2005). *Catalogo de medicamentos genericos intercambiables para farmacias y publico en general* . Obtenido de www.facmed.unam.mx

Vademecum. (2016). *Vademecum*. Obtenido de www.vademecum.es

Vademecum. (Mayo de 2016). *Vademecum*. Obtenido de www.vademecum.es

Vademecum. (s.f.). *Vademecum*. Obtenido de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/h007.htm>

Webster LM, W. A. (01 de September de 2018 Sep 1). *What is the evidence for using labetalol as a first-line treatment option for hypertension in pregnancy?* . Obtenido de Drug Ther Bull [Internet].

Z., O. (2012). *Abordaje de la preeclampsia-eclampsia en el servicio de gineco- obstetricia en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de marzo del 2009 a diciembre del 2011.* .

ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

Efectividad del Labetalol frente a hidralazina en el tratamiento de la preeclampsia grave en pacientes atendida del Hospital Bautista. Abril 2019 - noviembre 2020

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes en estudio.

Características sociodemográficas

Edad _____

Ocupación

Ama de casa. _____

Oficinista _____

Operarias zona franca _____

Procedencia

Urbana _____

Rural _____

IMC

Desnutrición < 18.5 _____

Normal 18.5-24.9 _____

Sobrepeso: >=25-29.9 _____

Obesidad: >=30 _____

Características clínicas

Comorbilidades

Diabetes pregestacional _____

Hipertensión crónica _____

Obesidad _____

SAAF _____

ERC _____

Lupus _____

Inicio de la preeclampsia grave

Temprana _____

Tardía _____

Puerperio _____

Sintomatología

Cefalea _____

Tinnitus _____

Escotomas _____

Epigastralgia _____

Edema _____

Objetivo 2. Identificar los factores de riesgo relevantes que incidieron en la aparición del cuadro clínico de las pacientes.

Antecedentes propios de la paciente

Síndrome antifosfolípido NO__ SI__

Diabetes pregestacional NO__ SI__

Ant. Fam. preeclampsia NO__ SI__

IMC mayor de 30 NO__ SI__

Edad mayor de 40 NO__ SI__

Gineco-obstétricos

Antecedente personal de preeclampsia

NO__ SI__

Embarazo múltiple NO__ SI__

Nuliparidad NO__ SI__

Objetivo 3. Establecer una relación de asociación entre los factores de riesgo con el diagnóstico clínico de las pacientes en estudio.

Laboratorio

Alteración enzimas hepáticas

Trombocitopenia

Elevación creatinina

Clínica

PA mayor o igual a 160 y/o 110 NO__ SI__

Oliguria NO__ SI__

Alteraciones visuales NO__ SI__

Edema agudo de pulmón NO__ SI__

Dolor epigastrio o hipocondrio derecho

NO__ SI__

Objetivo 4. Determinar la efectividad y seguridad del uso del labetalol e hidralazina en la disminución de la presión arterial, en paciente con diagnóstico de preeclampsia grave.

Efectividad de los fármacos antihipertensivos

Disminución de la PA con el uso de labetalol

% descenso de PAM _____

Descenso de PAM en mmHg _____

Disminución de la PA con el uso de hidralazina

% descenso de PAM _____

Descenso de PAM en mmHg _____

Seguridad con el uso de labetalol

Aparición de RAM en madre NO__ SI__

Aparición RAM bebe NO__ SI__

Seguridad con el uso de hidralazina

Aparición de RAM en madre NO__ SI__

Aparición RAM bebe NO__ SI__

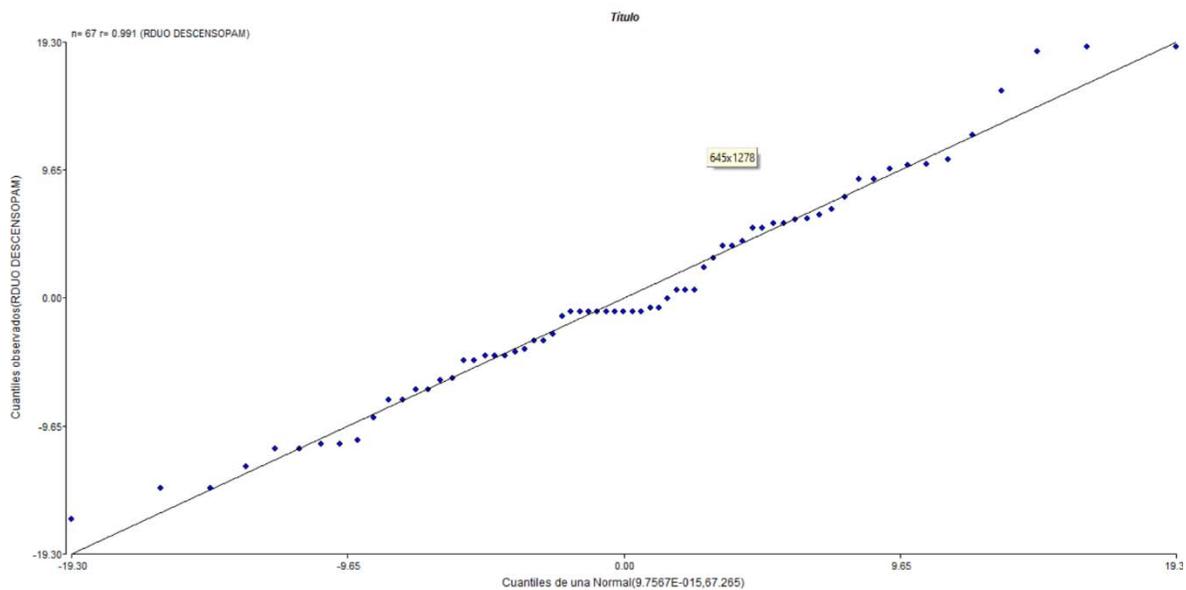


Figura 1: prueba de shapiro Francia (Q Q plot).

Tabla 1. Homogeneidad de varianza – Prueba de Levene.

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
RDUO DESCENSOPAM	67	0.00	0.00	107976913774478000.0

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	0.00	5	0.00	0.00	>0.9999
PRED DESCENSOPAM	0.00	5	0.00	0.00	>0.9999
Error	4439.51	61	72.78		
Total	4439.51	66			

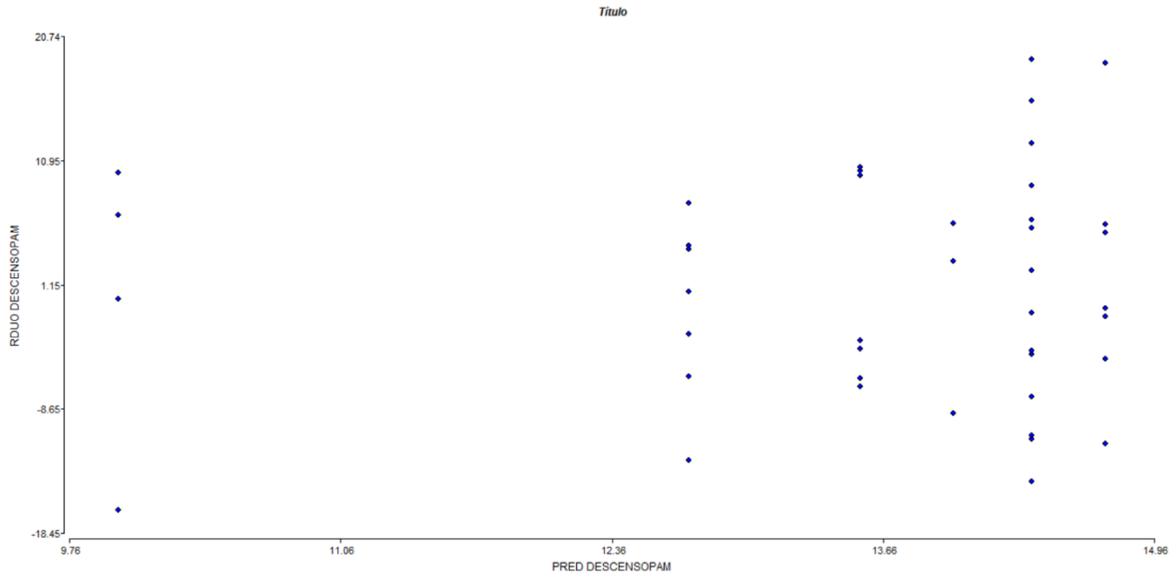


Figura 2. Gráfico de dispersión

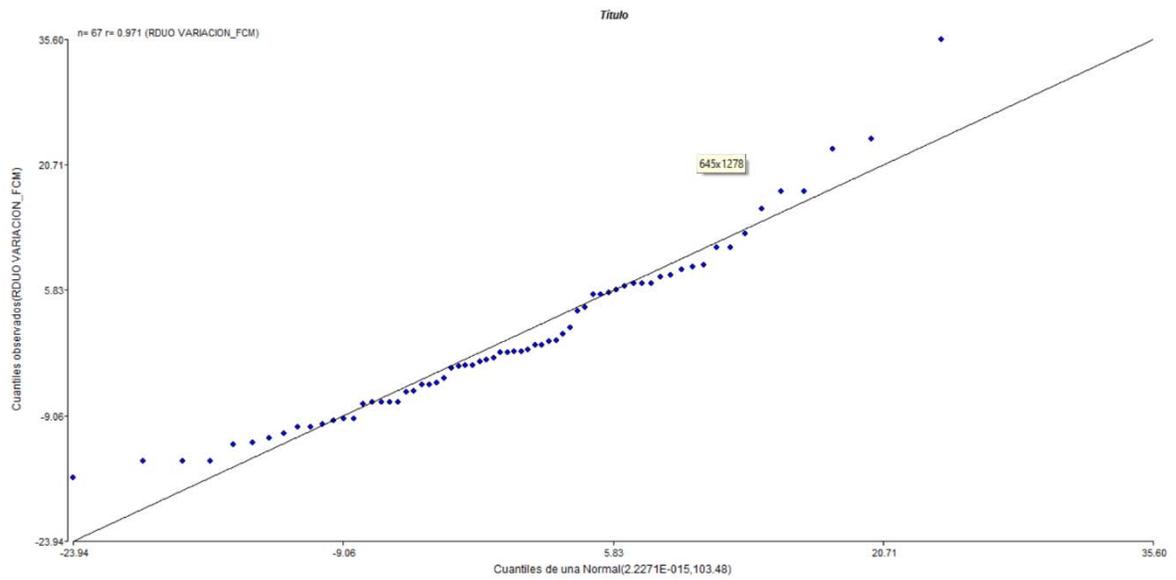


Figura 3. prueba de shapiro Francia (Q Q plot).

Tabla 2. Homogeneidad de varianza – Prueba de Levene.

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
RDUO VARIACION FCM	67	0.00	0.00	853699962095437000.00

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	0.00	5	0.00	0.00	>0.9999
TX	0.00	5	0.00	0.00	>0.9999
Error	6829.90	61	111.97		
Total	6829.90	66			

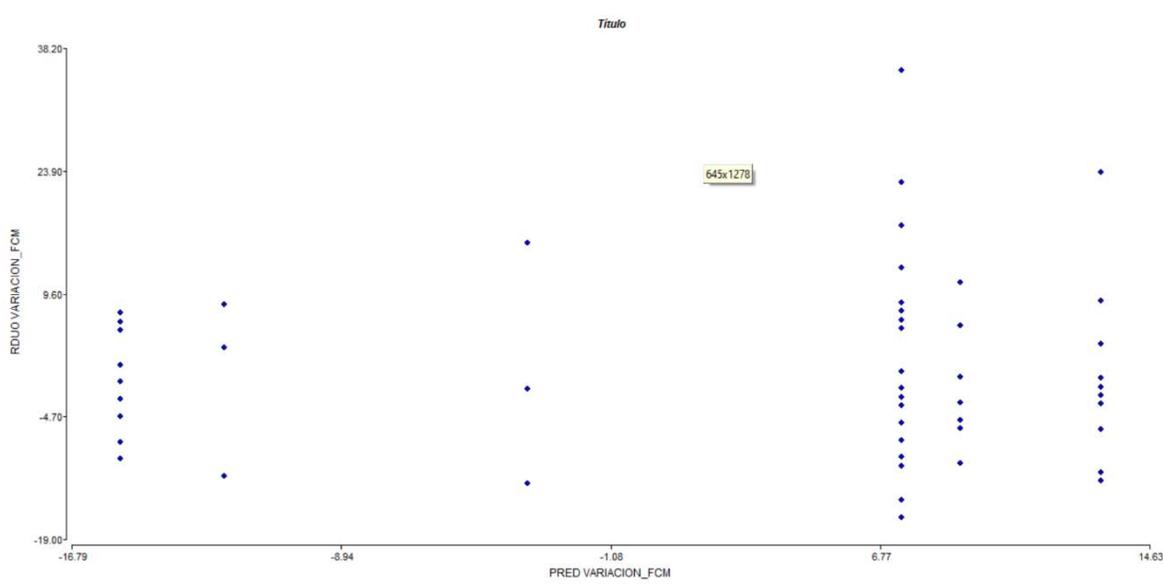


Figura 4. Gráfico de dispersión

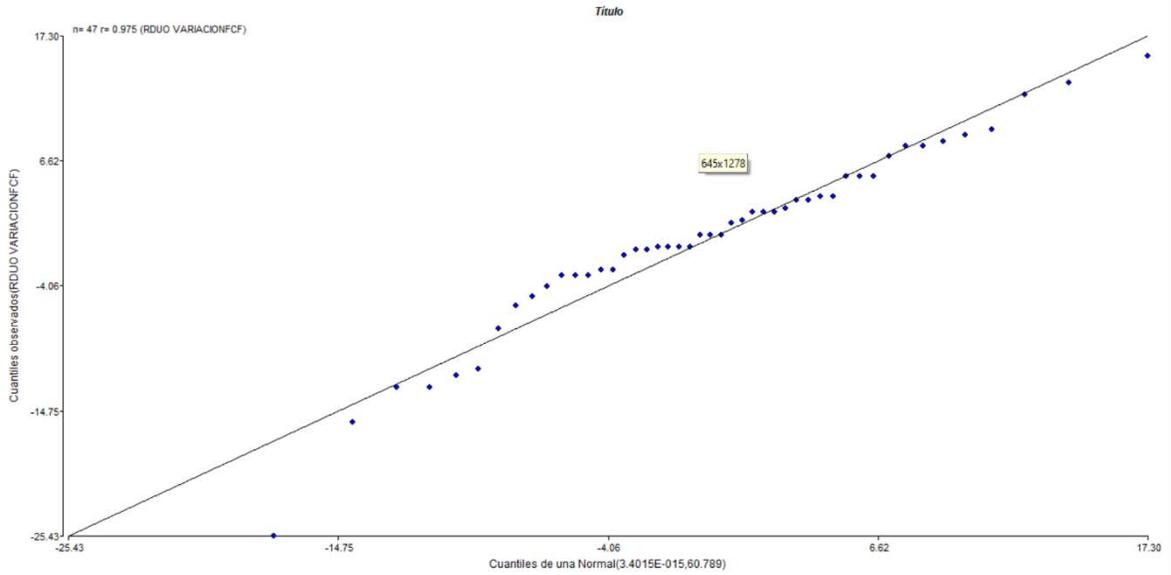


Figura 5. prueba de shapiro Francia (Q Q plot).

Tabla 3. Homogeneidad de varianza – Prueba de Levene.

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
RDUO VARIACIONFCF	47	0.00	0.00	198019654092223000.00

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	0.00	3	0.00	0.00	>0.9999
TX	0.00	3	0.00	0.00	>0.9999
Error	2796.30	43	65.03		
Total	2796.30	46			

Figura 6. Gráfico de dispersión

