



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS
ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN
PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL
GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA”**

Trabajo de titulación:

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar el grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: GEOVANNA LISSETTE COLOMA COLOMA

DIRECTORA: BQF. GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA M.Sc

Riobamba-Ecuador

2019

©2019, Geovanna Lissette Coloma Coloma

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Geovanna Lissette Coloma Coloma, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 15 de octubre de 2019

Geovanna Lissette Coloma Coloma

CI: 185027634-4

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo proyecto de investigación, **Identificación de los resultados negativos asociados al uso de sulfato de magnesio en enfermedad hipertensiva gestacional en pacientes hospitalizadas del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora**, realizado por la señorita: GEOVANNA LISSETTE COLOMA COLOMA, ha sido minuciosamente revisado por los miembros del Tribunal del trabajo de titulación. El mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación

	FIRMA	FECHA
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	_____	2019-10-15
BQF. Aída Adriana Miranda Barros MIEMBRO DEL TRIBUNAL	_____	2019-10-15

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación se lo dedico a Dios, por haberme bendecido con salud, inteligencia, fuerza, capacidad y perseverancia de luchar por el cumplimiento de todas las metas propuestas. A mi madre, abuela y tía por su cariño, amor y apoyo incondicional para la finalización de mi carrera profesional, por toda la motivación brindada para nunca rendirme y por enseñarme que todos tenemos duras pruebas en la vida pero que siempre debemos afrontarlas hasta conseguir el éxito. A mis amigas por sus consejos y motivación. A mi novio por su apoyo en los momentos más complicados de mi vida, por siempre ayudarme en cada una de las decisiones importantes de mi vida e inspirarme para ser mejor cada día.

A todos mis docentes por brindarme sus conocimientos, amistad, confianza y sobre todo por enseñarme a ser una excelente profesional que nunca se rinde ante sus sueños y metas propuestas.

Geovanna

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por todos los regalos que me ha brindado en la vida, desde mi familia, amigos, profesores y demás personas que de una u otra forma intervinieron en el cumplimiento de esta meta.

A mi querida institución la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por acogerme durante todos mis años de carrera, gracias por brindarme los conocimientos, valores y principios que han permitido convertirme en una gran profesional; además al Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora por permitir la realización del presente proyecto de investigación.

Especialmente a la Bqf. Gisela Pilco y al Bqf. Mauro Orna, por ser los tutores del presente proyecto de investigación por su apoyo y asesoría incondicional, paciencia, confianza y formación académica; además a la Dra. Aida Miranda, colaboradora, por su intervención en la resolución de inquietudes. A todos los miembros del HGOIA, a la Dra. Katherine Barba por su apoyo

permanente para la aprobación y ejecución de la investigación. Un sincero agradecimiento al Dr. Humberto Navas, Gerente del HGOIA y a la Dra. Linda Arturo, Delegada Asesoría Metodológica, por permitir la aprobación del presente proyecto de investigación.

A mi madre Ruth, gracias por tu amor y apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida, gracias por ser un pilar fundamental de mi vida. A mi tía Geoconda, por ser como una segunda madre, gracias por escucharme, apoyarme y aconsejarme en los momentos difíciles de mi vida, por no permitir que abandone mis sueños; la vida no me alcanzara para pagar todo lo que has hecho por mí, sé que no me diste la vida, pero en mi corazón siempre serás mi otra mamá. A mi abuelita Amada, por tu amor y cariño que siempre me sacaron una sonrisa hasta en los días más tristes. A mi tío Cicerón, los años que Dios te puso en mi vida fueron los más felices, fuiste como el padre que nunca tuve, siempre estuviste cuidándome, gracias por tu amor incondicional. Y a mi novio Jona, por tu apoyo incondicional, tu amor siempre será mi más grande fortaleza.

Geovanna

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xx
ABSTRACT	xxi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	7
1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	7
1.1. Antecedentes	7
1.2. Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo	10
1.2.1. Variaciones clínicas consideradas normales durante el embarazo	11
1.2.1.1. Cambios hemodinámicos	11
1.2.1.2. Cambios metabólicos	12

1.2.2.	<i>Principales alteraciones en la EHE</i>	12
1.2.2.1.	<i>Fisiopatología de la de la hipertensión arterial (HTA)</i>	13
1.2.3.	<i>Morbimortalidad</i>	14
1.2.4.	<i>Factores de Riesgo</i>	15
1.2.4.1.	<i>Factores de Riesgo en la EHE</i>	15
1.2.5.	<i>Diagnóstico de la EHE</i>	19
1.2.5.1.	<i>Características diferenciales de preeclampsia</i>	19
1.2.5.2.	<i>Exámenes de laboratorio</i>	20
1.3.	Clasificación de las Enfermedades Hipertensivas en el Embarazo	21
1.3.1.	<i>Hipertensión Gestacional</i>	21
1.3.2.	<i>Hipertensión arterial crónica</i>	22
1.3.3.	<i>Hipertensión Crónica con Preeclampsia sobreañadida</i>	22
1.3.4.	<i>Preeclampsia-Eclampsia</i>	23
1.3.4.1.	<i>Signos y Síntomas</i>	24
1.3.4.2.	<i>Clasificación</i>	24
1.3.4.3.	<i>Complicaciones</i>	26
1.3.4.4.	<i>Fisiopatología</i>	27
1.4.	Abordaje farmacológico de la Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo	37
1.4.1.	<i>Fármacos antihipertensivos</i>	38
1.4.1.1.	<i>Farmacodinamia</i>	38
1.4.1.2.	<i>Mecanismo de acción</i>	40
1.4.1.3.	<i>Farmacocinética</i>	43
1.4.1.4.	<i>Interacciones</i>	44
1.4.1.5.	<i>Valoración Farmacéutica</i>	47
1.4.2.	<i>Tratamiento preventivo para la Eclampsia: Sulfato de Magnesio</i>	49
1.4.2.1.	<i>Farmacodinamia</i>	49
1.4.2.2.	<i>Mecanismo de acción</i>	49
1.4.2.3.	<i>Farmacocinética</i>	51
1.4.2.4.	<i>Interacciones</i>	52

1.4.2.5.	<i>Valoración Farmacéutica</i>	53
1.5.	Farmacoseguridad	54
1.5.1.	Farmacovigilancia	54
1.5.1.1.	<i>Objetivos de la farmacovigilancia</i>	54
1.5.2.	Seguimiento Farmacoterapéutico	54
1.5.2.1.	<i>Objetivos del SFT</i>	55
1.5.2.2.	<i>Herramientas del SFT</i>	55
1.6.	Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)	56
1.6.1.	Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)	56
1.6.1.1.	<i>Factores asociados al desarrollo de PRMs</i>	57
1.6.1.2.	<i>Principales Problemas relacionados a la medicación</i>	59
1.6.1.3.	<i>Evolución de los PRM a RNM</i>	60
1.6.1.4.	<i>Cadena de acontecimientos de los RNM</i>	61
1.6.2.	Clasificación de los resultados negativos asociados a la medicación	61
1.6.2.1.	<i>Criterios asociados a la medicación</i>	62
1.6.3.	Resultados negativos asociados al Sulfato de Magnesio	63
1.6.3.1.	<i>Necesidad</i>	63
1.6.3.2.	<i>Efectividad</i>	64
1.6.3.3.	<i>Seguridad</i>	64
1.6.3.4.	<i>RNM asociados al uso de sulfato de magnesio</i>	68
1.6.4.	Evaluación de la gravedad de los RNM	71
1.6.5.	Evaluación de la probabilidad de ocurrencia de las RAMs	71
CAPÍTULO II		73
2.	MARCO METODOLÓGICO	73
2.1.	Tipo de investigación	73
2.2.	Diseño de la investigación	73
2.3.	Localización del Estudio	73
2.4.	Población de estudio	73
2.5.	Tamaño de muestra	74

2.6.	Método de muestreo	74
2.7.	Selección de la muestra	74
2.7.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	74
2.7.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	74
2.8.	Materiales, Equipos y Reactivos	75
2.9.	Recolección de datos	75
2.10.	Socialización del proyecto de investigación en el HGOIA	76
2.11.	Análisis de problemas relacionados con la medicación	76
2.11.1.	<i>Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con preeclampsia</i>	77
2.12.	Procedimientos para garantizar las consideraciones éticas	78
2.12.1.	<i>Confidencialidad</i>	78
2.12.2.	<i>Anonimización de datos</i>	78
2.12.3.	<i>Uso exclusivo de información para esta investigación</i>	78
2.12.4.	<i>Consentimiento informado</i>	79
2.13.	Análisis estadístico	79
CAPÍTULO III		80
3.	MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	80
3.1.	Parámetros cualitativos	80
3.1.1.	<i>Factores de riesgo asociados al desarrollo de Preeclampsia</i>	80
3.1.2.	<i>Diagnóstico y complicaciones en la EHE</i>	82
3.2.	Parámetros cuantitativos	84
3.2.1.	<i>Resultados negativos asociados a la medicación</i>	84
3.2.1.1.	<i>Contraindicaciones fármaco-fármaco</i>	87
3.2.1.2.	<i>Interacciones farmacológicas</i>	88
3.2.1.3.	<i>Reacciones adversas a la medicación</i>	93
3.2.1.4.	<i>Problemas relacionados al uso de medicamentos</i>	95
3.3.	Análisis estadístico	96
3.3.1.	<i>Factores de riesgo Vs Preeclampsia con criterios de severidad</i>	96
3.3.2.	<i>Velocidad de infusión de MgSO₄ Vs manifestaciones clínicas</i>	97

CONCLUSIONES	106
RECOMENDACIONES	108
GLOSARIO	
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Signos y síntomas de gravedad en la preeclampsia	24
Tabla 2-1: Mecanismos de acción de los fármacos empleados en la terapia antihipertensiva... 40	40
Tabla 3-1: Farmacocinética de los fármacos antihipertensivos	43
Tabla 4-1: Principales interacciones relacionadas con los fármacos antihipertensivos	44
Tabla 5-1: Validación farmacéutica de fármacos antihipertensivos	47
Tabla 6-1: Farmacocinética del sulfato de magnesio	51
Tabla 7-1: Interacciones farmacológicas relacionadas con el sulfato de magnesio	52
Tabla 8-1: Validación farmacéutica del sulfato de magnesio	53
Tabla 9-1: Etapas del método Workup	56
Tabla 10-1: Clasificación de las RAMs	59
Tabla 11-1: Principales problemas relacionados con la medicación.....	59
Tabla 12-1: Clasificación de los RNM, según el tercer consenso de Granada	62
Tabla 13-1: Parámetros críticos de control durante la administración de sulfato de magnesio .	66
Tabla 14-1: PRUM en relación al sulfato de magnesio	68
Tabla 15-1: RAMs en relación al sulfato de magnesio	70
Tabla 1-2: Materiales, equipos y reactivos	75

Tabla 1-3: Factores de riesgo asociados al desarrollo de Preeclampsia.....	80
Tabla 2-3: Diagnóstico de las pacientes evaluadas	82
Tabla 3-3: Complicaciones diagnósticas en las pacientes evaluadas	83
Tabla 4-3: PRM asociados al sulfato de magnesio	84
Tabla 5-3: Clasificación de los RNM evaluados.....	85
Tabla 6-3: Contraindicaciones asociadas a fármacos antihipertensivos	87
Tabla 7-3: Interacciones farmacológicas asociadas a fármacos antihipertensivos	88
Tabla 8-3: Interacciones farmacológicas asociadas al MgSO ₄	90
Tabla 9-3: Número de IF relacionadas con el sulfato de magnesio por paciente.....	92
Tabla 10-3: Reacciones adversas asociadas al uso de sulfato de magnesio.....	93
Tabla 11-3: Problemas relacionados al uso de medicamentos	95
Tabla 12-3: Relación entre la probabilidad de PE con criterios de severidad y los FR	96
Tabla 13-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la magnesemia	97
Tabla 14-3: Relación de los gramos por 24h y la manifestación de hipoventilación.....	99
Tabla 15-3: Relación del nivel de magnesemia y la manifestación de depresión respiratoria. 100	
Tabla 16-3: Relación del cumplimiento de 24h postparto y la manifestación de taquicardia..	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	14
Figura 2-1: Relación de los factores patogénicos de la HTA y diabetes	17
Figura 3-1: Fisiopatología de la preeclampsia.....	29
Figura 4-1: HTA en el embarazo como respuesta uteroplacentaria a la isquemia.....	30
Figura 5-1: Modificación de las arterias espirales	31
Figura 6-1: Base inmunitaria de la placentación profunda anómala.....	32
Figura 7-1: Modelo integral de la fisiopatología compleja de la PE	37
Figura 8-1: Mecanismos de acción de los fármacos usados en la terapia antihipertensiva	42
Figura 9-1: Mecanismo de la actividad vasodilatadora del sulfato de magnesio.....	50
Figura 10-1: Mecanismo de la actividad anticonvulsiva del sulfato de magnesio.....	50
Figura 11-1: Problemas relacionados con el uso de medicamentos	58
Figura 12-1: Relación entre PRM y RNM.....	60
Figura 13-1: Cadena de acontecimientos de RNM.....	61
Figura 14-1: Velocidad de infusión del MgSO ₄ en base a los criterios de severidad de la PE .	63
Figura 15-1: Clasificación de las interacciones farmacológicas por el mecanismo de acción ..	70
Figura 16-1: Algoritmo de Naranjo	72

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-2: Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con PE.....	77
Gráfico 2-3: Distribución del diagnóstico de las pacientes con PE en terapia con MgSO ₄	82
Gráfico 3-3: Complicaciones de las pacientes con PE en terapia con MgSO ₄	83
Gráfico 4-3: Distribución en porcentaje de los PRM asociados al sulfato de magnesio.....	84
Gráfico 5-3: Distribución en porcentaje de la clasificación de RNM.....	86
Gráfico 6-3: Distribución de las contraindicaciones asociadas a F. antihipertensivos.....	87
Gráfico 7-3: Interacciones farmacológicas asociadas a la terapia antihipertensiva.....	89
Gráfico 8-3: Distribución de las IF asociadas al MgSO ₄	91
Gráfico 9-3: Distribución del número de IF asociadas con el sulfato de magnesio por paciente.....	92
Gráfico 10-3: Diagrama de Pareto sobre las RAM asociadas al uso de sulfato de magnesio....	93
Gráfico 11-3: Diagrama de Pareto sobre los PRUM analizados.....	95
Gráfico 12-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la magnesemia.....	98
Gráfico 13-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la depresión respiratoria.....	99
Gráfico 14-3: Relación del nivel de magnesemia y la manifestación de depresión respiratoria.....	100
Gráfico 15-3: Relación del cumplimiento de 24h postparto y la manifestación de taquicardia.....	102

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Oficio de solicitud de autorización emitido al HGOIA

Anexo B: Oficio emitido al generante del HGOIA

Anexo C: Aprobación del protocolo de investigación

Anexo D: Acta de confidencialidad

Anexo E: Declaración de anonimización de datos

Anexo F: Declaración de uso exclusivo de datos para la investigación

Anexo G: Consentimiento Informado

Anexo H: Perfil de evaluación de PRMs

Anexo I: Perfil de evaluación de PRUM-RNM

Anexo J: Perfil de evaluación de RAMs

ABREVIATURAS

Ac. Úrico	Ácido úrico
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanina transferasa
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
AST	Aspartato aminotransferasa
AT₁	Autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II
BAV	Bloqueo aurículo ventricular
BCC	Bloqueante de los canales calcio
BT	Bilirrubina total
Ca	Calcio
CHM	Complejo de histocompatibilidad
CYP3A4	Citocromo P 450 3A4
DID	Dos veces al día
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
E	Efectividad
EAM	Eventos adversos a la medicación
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ET-1	Endotelina I
EHE	Enfermedades hipertensivas en el embarazo
EM	Error en la medicación
EROs	Especies reactivas de oxígeno
ESPOCH	Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
FC	Frecuencia cardíaca

FCEV	Factor de crecimiento endotelial vascular
FCP	Factor de crecimiento placentario
FIH-1α	Factor inducible por hipoxia 1 alfa
FIH-2α	Factor inducible por hipoxia 2 alfa
FNT	Factor de necrosis tumoral
Fr	Frecuencia respiratoria
FR	Factores de riesgo
FT	Falla terapéutica
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDP	Dihidropiridina
HELLP	Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas, Plaquetas disminuidas
HT	Hematocrito
HTA	Hipertensión arterial
HGOIA	Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora
IAP-1	Inhibidor de activación del plasminógeno tipo 1
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IF	Interacciones farmacológicas
IM	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IV	Intravenosa
K	Potasio
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
L/Kg	Litros por kilogramo
mg	Miligramos
Mg	Magnesio
MgSO₄	Sulfato de magnesio
mm Hg	Milímetros de mercurio
mg/min	Miligramos por minuto

mg/dL	Miligramos por decilitro
N	Necesidad
NK	Natural Killer
NO	Óxido nítrico
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Puntuación
PA	Presión arterial
PCR	Proteína C reactiva
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólicas
PAV-1	Proteína de adhesión vascular tipo 1
PDS	Problema de salud
PE	Preeclampsia
PECCS	Preeclampsia con criterios de severidad
PESCS	Preeclampsia sin criterios de severidad
PGI2	Prostaciclina
PRM	Problemas relacionados con medicamentos
PRUM	Problemas relacionados con el uso de medicamentos
PT	Proteínas totales
RAM	Reacciones adversas relacionadas con la medicación
ROT	Reflejo osteotendinoso
RPM	Respiraciones por minuto
QD	Cada día
RE	Retículo endoplasmático
RFCEVs-1	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular soluble
RNM	Resultados Negativos asociados con la Medicación
RP	Resistencia vascular periférica
S	Seguridad
SFT	Seguimiento farmacoterapéutico
SN	Sinergismo negativo

Sig.	Significación
SNC	Sistema nervioso central
SP	Sinergismo positivo
SPN	Sinergismo positivo con efecto negativo
SO₂	Saturación de oxígeno
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TID	Tres veces al día
TxA₂	Tromboxano A ₂
T°	Temperatura
UNAH	Universidad Nacional Autónoma de Honduras
UTIM	Unidad de Terapia Intensiva Materna
Vit. D	Vitamina D
VMC	Volumen minuto cardíaco
VO	Vía Oral
%	Porcentaje

RESUMEN

El presente proyecto de investigación tuvo como objetivo identificar los resultados negativos (RNM) asociados al manejo farmacoterapéutico del sulfato de magnesio en la enfermedad hipertensiva del embarazo, en pacientes hospitalizadas del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora durante el período mayo-julio 2019. El estudio se realizó en 92 pacientes con diagnóstico positivo de preeclampsia (PE), con la información sobre los datos de ingreso y el perfil farmacoterapéutico se empleó el SFT con el método Workup. El análisis inició con la evaluación del estado de situación hasta la identificación de los posibles RNM asociados a la terapia, adicionalmente en las bases de datos Drugs, iDoctus y Medscape se identificó las interacciones farmacológicas (IF) y la gravedad manifestada; para el análisis de causalidad se empleó el algoritmo de Naranjo, permitiendo así realizar el análisis de los Problemas relacionados con medicamentos (PRM), Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y posterior verificación de RNM asociados al uso del sulfato de magnesio. Con los valores obtenidos del perfil de seguimiento farmacoterapéutico, se procedió al análisis de las variables utilizando el programa Excel y SPSS con los modelos de regresión logística binaria y test de CHI2 para establecer la asociación entre errores en la medicación y las RAMs manifestadas, además se identificó los factores de riesgo (FR) de mayor relevancia. Los resultados obtenidos indicaron que en el 100% de la población y con una manifestación del 64% los principales RNM fueron por: seguridad (87%), necesidad (8%) y efectividad (5%) por los PRM: IF (44%), RAM (35%), Problemas relacionados al uso de medicamentos (20%) y contraindicaciones (1%), presentando mayor asociación con las RAMs de taquicardia e hipoventilación y a los FR relacionados con la edad gestacional, antecedentes personales de PE e hipertensión gestacional además de la multiparidad. Concluyendo que los eventos manifestados son prevenibles a través de la educación sanitaria y la correcta práctica profesional, por ello se recomienda el empleo de herramientas que faciliten la identificación, prevención y tratamiento en casos actuales y futuros.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA>, <FARMACIA HOSPITALARIA>, <PREECLAMPSIA>, <ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO>, <SULFATO DE MAGNESIO>, <RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)>, <PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)>, <REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)>, <INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)>, <ERRORES EN LA MEDICACIÓN (EM)>

ABSTRACT

The present research project had as objective to identify the negative results (RNM) associated with the management pharmacotherapeutic of magnesium sulphate in the hypertensive disease of pregnancy, in patients hospitalized in the Gyneco-obstetric Hospital Isidro Ayora during the period May - July 2019. The study was conducted in 92 patients with a positive diagnosis of preeclampsia (PE), with the information on admission data and the pharmacotherapeutic profile, pharmacotherapeutic follow-up (PFT) was used with the Workup method. The analysis started with the assessment of the situation status until the identification of the possible RNM associated with the therapy, additionally in the databases Drugs, iDoctus and Medscape identifies the pharmacological interactions (PI) and the manifested severity; for the causality analysis, the Naranjo algorithm was used, as well as the analysis of medication-related problems (MRP), Adverse drug reactions (ADR) and subsequent verification of RNM associated with the use of magnesium sulfate. With the controlled values of the pharmacotherapeutic follow-up profile, the analysis of the variables was processed using the Excel and SPSS program with the binary logistic regression models and CHI2 test to establish the association between medication errors and the manifestations RAMs, in addition identified the most relevant risk factors (RF). The results indicated that 100% of the population and with a manifestation of 64% the main RNM were due to: safety (87%), need (8%) and effectiveness (5%) by the MRP: IF (44%), ADR (35%), Problems related to the use of medications (20%) and contraindications (1%), greater association with tachycardia and hypoventilation RAMS and RF related to gestational age, personal history of PE and gestational hypertension in addition to multiparity. Concluding that the events were manifested preventable through health education and professional practical correction, therefore the use of tools that facilitate the identification, prevention and treatment in current and future cases is recommended.

Keywords: <BIOCHEMISTRY>, <HOSPITAL PHARMACY>, <PREECLAMPSY>, <HYPERTENSIVE PREGNANCY DISEASE>, <MAGNESIUM SULPHATE>, <PHARMACOTHERAPEUTIC FOLLOW-UP (SFT)>, < NEGATIVE RESULTS ASSOCIATED WITH MEDIATION >, < MEDICATION RELATED PROBLEMS (MRP) >, <ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES (ARM)>, <PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS (IF)>, <MEDICATION ERRORS (MS)>.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La enfermedad hipertensiva en el embarazo (EHE) se caracteriza por el aumento de la presión arterial (PA) con una denominación igual o mayor a 140/90 mm Hg; este trastorno se caracteriza por la presencia de una placentación anómala, edema, proteinuria, presencia de hipoxia o isquemia placentaria, predisposición inmunogénica que favorece la disfunción del endotelio materno, y una respuesta inflamatoria de origen sistémico (Ministerio de Salud Pública, 2016, p.16). En estadios avanzados puede llevar a la manifestación de convulsiones o al estado de coma de las pacientes, presentando una variedad de alteraciones a nivel del sistema nervioso, vascular, cardiorrespiratorio, hematológico, hepático y renal (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 469).

Las EHE representan un porcentaje significativo de morbimortalidad materna y perinatal; afecta aproximadamente al 10 y 15% de las mujeres en estado de gestación, presentando alteraciones a nivel fetal y materno, considerando a todas las alteraciones maternas de mayor relevancia por las afecciones manifiestas durante la gestación y puerperio (Moore, 2009, p. 220); destacando principalmente la preeclampsia y la eclampsia, estos trastornos forman parte de las principales causas directas de muerte materna en los países subdesarrollados ocasionados por las deficiencias alimentarias y soportes nutricionales requeridos durante el desarrollo del individuo (Organización Mundial de la Salud, 2017, p. 7).

Los trastornos hipertensivos en el embarazo pueden clasificarse en 4 categorías: hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional, hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida y eclampsia-preeclampsia (PE), destacando a la última como la complicación con mayor frecuencia en el embarazo, su incidencia se manifiesta entre 2 y 13 casos por cada mil partos, considerándose una de las complicaciones de mayor gravedad a nivel ginecológico (Sánchez, 2013, p. 315).

La hipertensión en el embarazo presenta grandes problemas en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, debido a que en muchos casos se desconoce su etiología, o debido a que involucra trastornos multisistémicos e inmunológicos como en el caso de la PE se puede manifestar en la

segunda mitad del embarazo o incluso en el parto; presentándose de esta forma como un riesgo elevado de morbimortalidad (Voto, 2017, p. 14).

En Ecuador entre los principales factores de mortalidad materna destacan las causas obstétricas directas que representan el 29,23% según el cálculo internacional de muerte materna, teniendo en cuenta la amplia clasificación de las enfermedades hipertensivas en el embarazo se observa que la Eclampsia representa el 5,37% de causas de mortalidad a nivel mundial. Los casos de Hipertensión gestacional inducida por el embarazo con proteinuria significativa representan el 3,58% y la Hipertensión preexistente que complica el embarazo, el parto y el puerperio un 0,89%, cifras que posicionan a la hipertensión en el embarazo con un 9,84% de causas de mortalidad a nivel mundial (INEC., 2016, p. 90). En el cálculo a nivel nacional, en el año 2016 se estimó que de un total de 335.305 nacimientos existieron 183 defunciones maternas, encontrando mayor relevancia las causas obstétricas directas (133 casos), siendo así que las principales alteraciones fueron: eclampsia (73,68%), hipertensión gestacional (9,02%) e hipertensión preexistente (2,26); evidenciándose la relevancia de aparición y control de la EHE, especialmente de la evolución a eclampsia (INEC, 2017, p. 91).

El diagnóstico positivo de EHE, PE y posterior profilaxis para la Eclampsia conlleva al subsiguiente manejo hospitalario destacando el manejo sistémico de Sulfato de Magnesio indicado en pacientes con niveles de PA elevados y destinado a prevenir la presencia de convulsiones de progresión a Eclampsia; compuesto utilizado como un potente anticonvulsivo y sustitutivo electrolítico (Dijk et al., 2013, p. 112). Las características del fármaco y el mecanismo de acción del mismo inducen a la aparición de múltiples efectos secundarios con una incidencia aproximada del 25% de los casos, destacando la manifestación de hipotensión, bradicardia, taquicardia, depresión respiratoria y oliguria; para una fácil explicación estos efectos adversos serán denominados como reacciones adversas relacionadas a la terapia con sulfato de magnesio (Ministerio de Salud Pública, 2016, p.40).

Los Problemas relacionados con medicamentos (PRM) asociados al manejo de Sulfato de Magnesio y los posibles Resultados Negativos (RNM) derivan principalmente de criterios de necesidad, efectividad y seguridad; esta relación de causa-efecto puede manifestarse por errores en la prescripción, administración, posología, presencia de interacciones medicamentosas o contraindicaciones relacionadas con el proceso de uso del medicamento por parte del profesional

de la salud o del propio paciente, además de la presencia de reacciones adversas (RAM) asociadas a las dosis normalmente usadas con fines terapéuticos. Por lo anterior manifestado se planteó la identificación de los resultados negativos relacionados a la medicación asociada al manejo farmacoterapéutico de sulfato de magnesio en enfermedad hipertensiva en el embarazo.

Justificación

El presente proyecto de investigación se centró en un análisis observacional/prospectivo sobre la Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo en la unidad de salud de tercer nivel gineco-obstétrico HGOIA. El tratamiento farmacológico con sulfato de magnesio es empleado como sedante en sus diferentes protocolos hospitalarios; sin embargo, el estudio se enfocó en las reacciones adversas, problemas relacionados con medicamentos y los resultados negativos asociados a la medicación en el tratamiento antihipertensivo y en la prevención a eclampsia, patologías que conllevan a un riesgo para la salud y la vida de las mujeres en período de gestación y puerperio.

El diagnóstico oportuno permite la óptima realización del seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico para la validación adecuada de dosis y posología del medicamento, pues el manejo actual no considera la dosis máxima de 40 gramos por en un lapso de 24 horas, por lo que los resultados negativos asociados a la seguridad del fármaco, presentan mayor incidencia en la unidad de salud, lo que convierte en imprescindible la presencia de un profesional capacitado en el área; así en el presente proyecto de investigación se cuenta con la colaboración de docentes de farmacología y el farmacéutico del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA); profesionales que aportarán en la resolución de puntos críticos y precauciones a considerar al momento de la administración y las complicaciones relacionadas con inconsistencias en la pauta de administración de sulfato de magnesio, omisión de margen terapéutico, interacciones; así como la identificación de pautas óptimas de preparación y administración del medicamento intravenoso. La Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo como es el caso de la Preeclampsia y Eclampsia representan un impacto negativo para la salud de las mujeres en edad fértil; sin embargo, existen pocas fuentes de información fiables que brinden información pertinente sobre el diagnóstico oportuno y los problemas relacionados con el uso de Sulfato de Magnesio. El acceso a las historias clínicas de los pacientes del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora permitió obtener datos estadísticos sobre los principales PRMs y consecuentes RNMs, además de su clasificación en base al tipo y el riesgo que representan dichos problemas; al obtener datos reales de la población en estudio se podrá dar a conocer medidas farmacéuticas de importancia para el correcto manejo de sulfato de magnesio en las patologías asociadas, también será posible la estimación real de las características cualitativas y cuantitativas de la población analizada.

El comité de ética y docencia del Hospital Gineco Obstétrico Isidro es principal responsable del desarrollo y revisión de líneas de investigación; dado el interés sobre la determinación de PRMs y RNMs que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente, el HGOIA aprueba la realización del tema de titulación con la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH); dotando

de las herramientas y el acceso a información confidencial de los pacientes y demás información pertinente para la investigación.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Identificar los resultados negativos asociados al manejo farmacoterapéutico de Sulfato de Magnesio en enfermedad hipertensiva gestacional en pacientes hospitalizadas en el hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora en el período mayo-julio 2019.

Objetivos Específicos

- Identificar los potenciales Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) en la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo asociadas al manejo de Sulfato de Magnesio que pueden convertirse en Resultados Negativos Asociados con la Medicación (RNM)
- Clasificar los PRM y RNM en función de la probabilidad y gravedad que representa el uso Sulfato de Magnesio en la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo
- Identificar las características principales de los PRM y RNM manifestados en el tratamiento de la Preeclampsia y establecer recomendaciones pertinentes al tratamiento, uso y control adecuado de Sulfato de Magnesio en las patologías asociadas

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) especialmente los trastornos relacionados con la preeclampsia y eclampsia presentan un reconocimiento mundial desde ya hace más de 2000 años, siendo identificada en primera instancia por la civilización egipcia y china; en donde varios aspectos clínicos fueron descritos. Durante los inicios del siglo XX fue conocida como toxemia y en muchas ocasiones era confundida con glomerulonefritis. Con el transcurso de los años y la relevancia en base a los efectos relacionados con la preeclampsia se describió los aspectos clínicos más relevantes como la trombocitopenia, hemólisis, y otras anormalidades hematológicas vinculadas directamente con la enfermedad hipertensiva en el embarazo (Sánchez-Sarabia et al., 2015, p. 146).

La EHE está constituida por una serie de condiciones anómalas asociadas a un resultado fetomaternal adverso, su incidencia ha disminuido en los países desarrollados, sin embargo, presenta altos niveles de prevalencia en los países subdesarrollados, en donde el limitado número de recursos económicos combinado con las condiciones maternas preexistentes limita el uso de la medicación asociada al tratamiento de esta enfermedad (Danso, Opare-Addo, 2016, p. 80).

La incidencia de la preeclampsia a nivel mundial oscila aproximadamente entre el 2 y 10% de los casos de embarazo, este trastorno es el precursor de la eclampsia y al depender de varios factores tanto fisiológicos, inmunológicos como genéticos su manifestación varía en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de preeclampsia en los países desarrollados se estima alrededor del 0,4% y de los países subdesarrollados aproximadamente el 2,8%. Mientras que la incidencia de eclampsia en los países desarrollados se encuentra alrededor de 5 a 7 casos por cada 10000 partos, en contraste a los países subdesarrollados que presentan una

incidencia de 1/100 casos hasta 1/1700, se observan diferencias significativas en ambos casos. (Vargas et al. , 2015, p. 472).

Para el diagnóstico positivo de preeclampsia se debe tomar en cuenta la presencia de ciertos factores asociados; destacando así la presencia de factores genéticos, inmunológicos, nutricionales y fisiológicos, en los que sobresalen los antecedentes de diabetes e hipertensión arterial, antecedentes familiares de preeclampsia, antecedentes de preeclampsia previa, obesidad, peso de la madre al nacer, muchos de los factores mencionados son imprescindibles al momento de diagnosticar o descartar un caso potencial de preeclampsia, estas manifestaciones ayudan al médico y al farmacéutico a la toma de decisión del tratamiento farmacológico a seguir (Sánchez, 2006, p. 214).

Las implicaciones terapéuticas y farmacológicas de las enfermedades hipertensivas en el embarazo han contribuido a una serie de investigaciones relacionadas con la descripción de la enfermedad, las manifestaciones clínicas, la clasificación de EHE al diferenciarlas por el trimestre de manifestación y las implicaciones relacionadas con cada una de ellas, así pues en el transcurso de los años se han llevado a cabo una serie de investigaciones que permitieron esclarecer en gran medida parámetros puntuales sobre las patologías tratadas; sin embargo en cuanto al perfil farmacológico de la terapia medicamentosa a seguir, existen escasos datos que detallen con amplitud la presencia de problemas relacionados con la medicación y a la vez el proceso por el cual estos se transforman o derivan en resultados negativos asociados al medicamento en cuestión como es el caso del Sulfato de Magnesio (Vargas et al., 2015, p. 474).

En los años 1998 al 2001 fue llevado a cabo un estudio aleatorio para comprobar la eficacia clínica del sulfato de magnesio; el estudio titulado “Sulfato de Magnesio para la prevención de Eclampsia fue denominado GAGPIE (por sus siglas en inglés)”, fue patrocinado por la universidad de Oxford (UK) y contó con la participación de 33 países y 100 hospitales, el tamaño muestral fue de aproximadamente 14000 mujeres. El estudio se centró en, la eficacia profiláctica en la eclampsia y la comprobación en la reducción del riesgo de morbilidad materna y morbilidad neonatal, en base a la aleatoriedad de los resultados obtenidos se comprobó que existe escasa evidencia científica para apoyar o refutar el empleo de fármacos anticonvulsivos profilácticos (Estiú, 2000, pp. 108-109). Entre los posibles riesgos reales y potenciales se incluyó la depresión respiratoria, hipotensión, paro cardíaco, alteraciones a nivel del ritmo cardíaco (bradicardia o

taquicardia) y un posible efecto tocolítico que puede tener como consecuencia el riesgo de cesárea, hemorragias postparto e inducción al parto (Institute of Health Oxhord, 2003, p. 16).

En el año 2002 en la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), se realizaron varios ensayos clínicos en pacientes en etapa gestante para determinar la seguridad y eficacia ante las crisis convulsivas y de evolución de preeclampsia a eclampsia; este estudio se realizó en base a la incidencia de convulsiones (variable común) entre los pacientes tratados con sulfato de magnesio y fenitoína; como resultado final en este estudio se obtuvo que la fenitoína era la alternativa terapéutica para la prevención de convulsiones en pacientes con diagnóstico positivo de preeclampsia, con menores efectos adversos y complicaciones que el Sulfato de Magnesio (Martínez y Lezema, 2002, pp. 75-78).

Entre los estudios más relevantes sobre la EHE (preeclampsia y eclampsia) los realizados por la OMS en el año 2011; uno de ellos analizó la intervención con sulfato de magnesio; estos estudios se enfocaron en el manejo correcto de dosis inicial, de mantenimiento y sobre el tiempo adecuado del tratamiento, además del efecto que causaban, se evaluó la calidad de los estudios clínicos y se analizó cada uno de los factores de inclusión o exclusión del tratamiento (Organización Mundial de la Salud, 2011; Soni, 2017, pp. 1-7). Se destacó los modelos de impregnación y mantenimiento de la medicación, diferenciando entre las dosis de carga de cuatro y seis gramos, con sus respectivas dosis de mantenimiento de uno y dos gramos hora.

Durante el año 2012 se buscó establecer las ventajas farmacológicas del sulfato de magnesio al no producir depresión en el Sistema Nervioso Central, además del efecto periférico del fármaco; se describió los efectos a nivel del feto, destacando la disminución de la variabilidad del latido y el perfil de movimientos respiratorios, en esta investigación se clasifica a la población en base a la edad de la paciente, nuliparidad o multiparidad y la semana de gestación en la que se presenta para el estudio; se identificó los fármacos hipotensores empleados durante el tratamiento y se analizó la suspensión de sulfato de magnesio por la manifestación de efectos indeseables, encontrando que su empleo logra reducir a la mitad el riesgo de la complicación, al realizarse la vigilancia necesaria para evitar intoxicaciones, se determinó como segura su administración (Calderón et al., 2017). Se establece además los protocolos a seguir en casos de intoxicación, en donde se analiza desde la suspensión total de la medicación, modificación de la dosis de mantenimiento y en casos graves el uso de gluconato de calcio como antídoto ante la presencia de signos clínicos relevantes (Soni, 2017, pp. 1-7).

Los países afectados por esta serie de trastornos y complicaciones en el embarazo, enfocan sus estudios al análisis del uso y evolución del tratamiento con sulfato de Magnesio, a nivel nacional se puede observar investigaciones relevantes; sin embargo no se establecen problemas directamente relacionados con la medicación; un claro ejemplo se da entre los años 2009 y 2010 en donde se observa un análisis de tipo observacional y retrospectivo de fichas clínicas en pacientes con criterios de inclusión del tratamiento, encontrando como resultados negativos la mortalidad materna relacionada con el uso del medicamento, y depresión respiratoria neonatal como complicaciones clínicas más representativas. Además se identificó criterios relevantes como las pautas ideales para el inicio del tratamiento con Sulfato de Magnesio en los diferentes tipos de trastornos hipertensivos en el embarazo (Cabrera et al., 2011, p. 79).

En el año 2017 se presenta una actualización sobre los criterios de elección del tratamiento con Sulfato de Magnesio, sin embargo aún existen muchas interrogantes sobre el medicamento, pese a la obtención de resultados favorables luego de su aplicación aún son desconocidos ciertos mecanismos y los efectos antihipertensivos y antineuroinflamatorio sobre la gestante con preeclampsia, aspectos que han llevado a cuestionar y modificar el tiempo de administración del medicamento con ajustes de dosis para obtener mayores beneficios sobre la madre y el recién nacido (Lacunza y Santis, 2017, p. 239).

1.2. Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo

La EHE engloba una amplia gama de procesos que presentan como factor común la presencia de hipertensión arterial (HTA) en el período gestacional, esta afección puede manifestar un sinnúmero de efectos negativos directos sobre la madre y el feto, ya sea durante el embarazo o en la etapa de postparto o puerperio (Moore, 2009, p. 223). La relevancia de esta enfermedad radica en los daños reales y potenciales ocasionados durante su manifestación; además de la posibilidad de aparición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en las mujeres que la padecen durante el embarazo, convirtiendo a esta afección en un problema de corto y largo plazo (Gongora y Wenger, 2015, p. 23906).

1.2.1. Variaciones clínicas consideradas normales durante el embarazo

Durante el embarazo, se puede evidenciar la variación de múltiples parámetros, tanto a nivel hemodinámico como metabólico, es importante diferenciar estas alteraciones consideradas como normales para evitar confusiones a nivel diagnóstico.

1.2.1.1. Cambios hemodinámicos

- **Glóbulos rojos y volumen plasmático:** Las variaciones del perfil hemodinámico son de inicio temprano, se puede evidenciar un aumento en la masa de los glóbulos rojos y el volumen plasmático alcanzando un aumento desde la octava semana de gestación, que va del 30% hasta el 50% en la trigésima semana de gestación (Pitchard, 1965; citado en Gongora y Wenger, 2015). El aumento a nivel del volumen plasmático, se puede interpretar como resultado de la retención de agua y sodio; estos componentes son utilizados para la posterior distribución a nivel de los espacios celulares, el líquido amniótico y el feto (Oppen et al., 1990; citados en Gongora y Wenger, 2015).
- **Gasto cardíaco:** La necesidad de satisfacer la demanda metabólica a nivel fetal y materno, obliga a presentar un aumento en el gasto cardíaco en un rango del 30% hasta el 50% sobre el nivel inicial de referencia durante el embarazo. En la octava semana como consecuencia del aumento a nivel del volumen sanguíneo y disminución de la resistencia vascular periférica (RP), se manifiestan valores elevados en la frecuencia cardíaca materna (Curran et al., 1991: citados en Gongora y Wenger, 2015).

Durante el embarazo, el gasto cardíaco es dependiente de varios factores como el peso de la madre, índice metabólico basal, volumen sanguíneo, los descensos de PA y la disminución de la resistencia vascular periférica; así también la PA estará condicionada por la interacción entre la RP y el flujo sanguíneo o volumen minuto cardíaco (VMC); así se obtiene que para mantener una PA estable es necesario que por cada aumento en el VCM sea compensado por una disminución de la RP y viceversa (Mata et al., 2010, Gerez, 2015).

- **Flujo sanguíneo uterino:** Durante el embarazo, para apoyar el crecimiento fetal por la perfusión de los espacios intercelulares de la placenta, el flujo sanguíneo uterino presenta una elevación significativa; se evidencia la invasión de las arterias uterinas espirales por parte de los trofoblastos, el material fibrinoide reemplaza a las células del músculo liso

vascular, dando origen a vasos sanguíneos dilatados y de mayor tamaño para permitir la perfusión placentaria (Chaiworapongsa et al., 2014; Gongora y Wenger, 2015).

1.2.1.2. Cambios metabólicos

- **Metabolismo de la glucosa:** Durante el embarazo se puede observar un aumento en la secreción y sensibilidad leve a nivel de la insulina, ocasionado por una hiperplasia de las células beta del páncreas, que finaliza con una resistencia progresiva a la insulina que da inicio al desarrollo de diabetes gestacional (Gongora, Wenger, 2015, p. 23907).
- **Metabolismo de lípidos:** El colesterol total formado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), en conjunto con los triglicéridos, incrementan sus niveles al inicio del embarazo llegando a alcanzar sus niveles máximos en el segundo trimestre de gestación; en el tercer trimestre se estima que aumenta el consumo de grasa y disminuye su almacenamiento debido al incremento de la actividad lipolítica y la disminución de la actividad en la enzima lipoproteína lipasa (Gongora, Wenger, 2015, p. 23907).

1.2.2. Principales alteraciones en la EHE

Los criterios para categorizar a una EHE presentan mayor dependencia a nivel de la presión arterial (PA), presentando así su diagnóstico diferencial a partir de los valores absolutos de presión arterial sistólicas (PAS) mayores o iguales a 140 mm Hg y los valores de presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 90 mm Hg, al encontrar mediciones repetidas en los rangos establecidos, se podrá catalogar como una HTA en el embarazo, seguido del diagnóstico diferencial del trastorno basado en las manifestaciones clínicas y la edad gestacional (Vázquez et al., 2015, p. 1).

La edad gestacional juega un papel fundamental en el diagnóstico diferencial de EHE, pues la PA disminuye durante el segundo trimestre de gestación (semana 13-26), alcanzando una disminución de 15 mm Hg en comparación a las cifras manifestadas previo al embarazo; esta valoración es provocada en gran medida por un descenso en la resistencia periférica total a causa de la vasodilatación ocasionada por el incremento de los niveles de estrógeno, progesterona y

prostaglandinas (en las células endoteliales), el descenso de la respuesta de angiotensina II y por la desviación arteriovenosa impuesta por la placenta (Vázquez et al., 2015, p. 1).

Durante el último trimestre de gestación, los valores de PA en su mayoría retornan a las cifras consideradas como normales durante la gestación de 120/80 mm Hg, sin embargo en muchas ocasiones estos niveles sobrepasan el rango establecido, presentándose picos de hipertensión; cabe recalcar que estas alteraciones se pueden manifestar en mujeres normotensas e hipertensas previas y aquellas que se convierten en hipertensión a causa del embarazo (Robert y Cooper, 2010; citados en Vázquez et al., 2015).

1.2.2.1. Fisiopatología de la de la hipertensión arterial (HTA)

Los factores involucrados en la HTA, presentan en su mayoría una base de tipo genética; siendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el de mayor relevancia debido a que limita la acción de ciertos factores tanto humorales como neurales, destacando la síntesis de endotelina, la restricción de óxido nítrico (NO) y de prostaciclina (PGI₂), la acción de vasopresinas, catecolaminas, Tromboxano A₂ (TxA₂) y de múltiples elementos vasopresores endógenos (Wagner, 2018).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA conforma de una serie de reacciones, las cuales intervienen principalmente en la regulación o alteración de la PA; su mecanismo de acción se ha dividido en 5 etapas (Ver Figura 1-1):

Etapas: Al existir una disminución de la PAS a menos de 100 mm Hg, los riñones se encargan de liberar una enzima peptídica denominada renina al torrente sanguíneo; esta liberación se encuentra coordinada por las células yuxtglomerulares, que a la vez se ven limitadas por las señales interrenales como la composición del líquido extrarrenal y tubular, además de la perfusión renal que son ocasionados por los cambios en la concentración de electrolitos como calcio, sodio, potasio y por el sistema nervioso simpático.

Etapa 2: Se genera la primera producción a partir del angiotensinógeno un alfa 2 globulina de origen hepático, obteniendo dos fragmentos significativos, el primero de ellos es la angiotensina I (AI) un decapeptido relativamente inactivo.

Etapa 3: La AI por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es dividida en fragmentos para dar origen a la angiotensina II (AII) un octapéptido de mayor actividad.

Etapa 4: La AII genera una constricción a nivel de las paredes musculares arteriolas, lo que paralelamente produce un incremento en la presión arterial; la AII también favorece la secreción de la hormona aldosterona a partir de la hormona antidiurética denominada vasopresina y de las glándulas suprarrenales por parte de la hipófisis.

Etapa 5: La vasopresina y la aldosterona son las principales causantes de la retención de sodio y potasio a nivel de los riñones; el aumento de la concentración de estos electrolitos, especialmente de sodio originan los problemas de retención de líquidos, incrementando de esta forma el volumen sanguíneo y la presión arterial (Merck, 2019; Wagner, 2018).

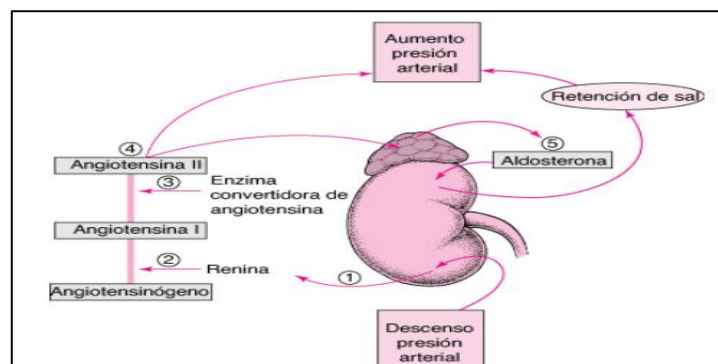


Figura 1-1: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Fuente: (Merck, 2019)

1.2.3. Morbimortalidad

La hipertensión en el embarazo representa un elevado riesgo de morbimortalidad a nivel materno-fetal, debido a la complicación en el diagnóstico y tratamiento. El desconocimiento de aspectos relacionados con la etiología, fisiopatología completa y la asociación con trastornos multisistémicos e inmunológicos presenta importantes factores de control en cuanto a su incidencia y prevalencia en los distintos tipos de población (Voto, 2017, p. 13).

A nivel mundial la EHE presenta la segunda causa de mortalidad materna con mayor frecuencia, llegando a alcanzar un total de 77000 defunciones por año; es decir el 18% de muertes maternas directas de todo el mundo; se considera que la HTA complica alrededor del 5% al 10% del total de embarazos, de este porcentaje las tasas más altas se reflejan en mujeres de raza negra, madres jóvenes y con tendencia a padecer diabetes (Costa et al., 2014, p. 20).

La razón principal de los elevados índices de morbimortalidad se centra en las afecciones directas hacia la madre y el feto, la HTA en el embarazo se relaciona a un riesgo mayor de hemorragia intracerebral, deficiencia en el crecimiento intrauterino, desprendimiento de la placenta, prematuridad, muerte intrauterina entre otras afecciones sistémicas maternas y fetales. Se estima que el riesgo de padecimientos maternos a causa de la HTA es de 1/1700 a 1/2100 partos a escala mundial, en estos casos se destacan las defunciones por preeclampsia y eclampsia (Costa et al., 2014, p. 21).

1.2.4. Factores de Riesgo

La EHE presenta múltiples factores asociados a su aparición englobando factores genéticos, nutricionales, inmunológicos y fisiológicos para su aparición. Los cuales se detallan a continuación:

1.2.4.1. Factores de Riesgo en la EHE

En la actualidad se ha establecido que la EHE involucra factores multisistémicos, este motivo dificulta en muchas ocasiones la determinación de las causas directas de la afección, sin embargo, para facilitar su estudio y diagnóstico se han establecido como factores principales los siguientes parámetros:

- Antecedentes personales y familiares de hipertensión arterial y diabetes.
- Antecedentes personales y familiares de preeclampsia.
- Obesidad materna.
- Primigravidez.
- Peso de la madre al nacer.
- Dislipidemias.
- Cambio de paternidad fetal.
- Raza negra.

- Edad materna temprana: menor de 20 años.
- Edad materna avanzada: mayor de 35 años.
- Uso de anticonceptivos de barrera.
- Embarazo múltiple.
- Resistencia a la insulina.
- Falta de control prenatal.
- Hiperhomocisteinemia (Sánchez, 2006, p. 214).

Al analizar todos los factores asociados en la EHE, se puede observar que ciertos parámetros no pueden ser controlados en su totalidad, pues en muchas ocasiones la paciente llega a omitir cierta información lo que dificulta la correlación preexistente, por este motivo es imprescindible verificar la información del historial personal con la paciente, permitiendo así obtener una estimación real de los datos; por lo que se tiene los siguientes factores de control observacional:

Antecedentes personales y familiares de hipertensión arterial: En este factor, se debe tomar en cuenta el tipo de HTA diagnosticada, al tratarse de una afección durante la gestación la preeclampsia presenta mayor riesgo de manifestación ante un diagnóstico previo, se ha identificado mayor susceptibilidad a la EHE en aquellas gestantes nacidas de madres con un diagnóstico positivo de la afección, la relación aumenta cuando la madre actual ha manifestado un episodio hipertensivo durante el embarazo; esta relación se ve incrementada de 2 a 5 veces más en los familiares directos de las gestantes afectadas (Kanasaki y Kalluri, 2007; citados en Valdéz y Hernández, 2014).

A nivel genético, mediante la realización de un mapeo genético de alcance de ligamento y genómico ha sido posible la identificación de regiones cromosómicas vinculadas a la preeclampsia a nivel de los cromosomas 2 y 22, en donde se ha encontrado un leve patrón de concentración en sus brazos largos (Mutze et al., 2008; citados en Valdéz y Hernández, 2014); destacando así el estudio de los genes involucrados en la placentación (genes STOX1 y ACVR2) y de los genes implicados en la angiogénesis (autoanticuerpos Flt-1, factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario), actualmente estos avances sirven de base para la comprensión de las alteraciones hipertensivas especialmente de la preeclampsia (Mutze et al., 2008; citados en Valdéz y Hernández, 2014).

Primigravidez: La primigravidez o paridad nula es considerada como un factor de riesgo de relevancia clínica, se estima que las gestantes nulíparas presentan una susceptibilidad de 6 hasta 8 veces mayor que las gestantes multíparas; muchas teorías indican que en la primera gesta se desencadena la reacción inmunológica ante la primera exposición a los antígenos fetales y paternos que se manifiestan como extraños a la placenta, generando la predisposición a la EHE (Jasovic et al., 2011; citados en Valdéz y Hernández, 2014).

Raza negra: La raza negra presenta un riesgo de 2,1 veces superior para el desarrollo de hipertensión y EHE; ya sea por factores genéticos o ambientales, múltiples estudios han relacionado el factor raza con la predisposición a enfermedades cardíacas en relación a los niveles séricos de la concentración de vitamina D (Vit. D) inferiores al rango normal; a nivel genético se ha encontrado que el genotipo HLA-G y del gen ERAP2 de la madre, los factores de crecimiento placentario y endotelial están asociados a la aparición de EHE (Hill et al., 2011; citados en Moreno et al., 2014).

Falta de control prenatal: Un adecuado control prenatal reduce en gran medida la aparición de complicaciones maternas y fetales, mediante la detección temprana de afecciones que permite la intervención óptima del personal de salud. El primer control deberá realizarse aproximadamente en la semana 6 de gestación en la cual se analizará la presencia de infecciones u otras afecciones mediante los exámenes que confirmen la gestación; en el segundo control (semana 12) se medirá los parámetros clínicos de mayor relevancia incluyendo: PA, índice de masa corporal (IMC), exámenes de laboratorio y el estado de salud de la paciente; en el tercer control (semana 16) se evaluará la presencia de factores de riesgo asociados a una enfermedad como la EHE, esta evaluación y seguimiento se llevará a cabo en el transcurso de 4 a 6 consultas en donde se podrá derivar a un especialista o centro de atención de tercer nivel según corresponda y dependiendo de los resultados obtenidos. En la semana 34 o 35 se evaluará el caso con el médico especialista y se efectuará un control semanal hasta el parto; es decir durante el embarazo se deberán realizar aproximadamente 15 controles (Ministerio de Salud Pública, 2015). Al disminuir el número de controles se incrementa la posibilidad de manifestación de afecciones maternas, destacando la EHE.

Edad materna: Uno de los factores con mayor frecuencia en cuanto a la relación de EHE, especialmente en la preeclampsia-eclampsia, radica en la edad materna al momento de la gestación, presentando mayor riesgo al manifestarse en los extremos de control; es decir en las madres adolescentes (menores de 19 años) y añosas (mayores de 35 años). La manifestación de

la EHE en madres añosas puede estar relacionada con el desgaste recibido en el sistema vascular y la resultante esclerosis de los vasos sanguíneos, causando un daño en el aporte sanguíneo en el período de gestación, estableciéndose así una deficiencia circulatoria que da origen a la isquemia útero-placentaria; en el caso de las madres adolescentes las paredes del músculo uterino manifiestan una mayor resistencia provocando una insuficiencia en la adaptación vascular ante las necesidades propias de la gestación (Valdéz y Hernández, 2014, p. 312).

Embarazo múltiple: Se ha comprobado que durante el embarazo gemelar existe un incremento de la masa placentaria que aumenta la cantidad del material genético paterno que se encuentra vinculado con la placenta dando origen al fenómeno inmunofisiopatológico que puede llegar a instancia críticas durante la preeclampsia; otra de las causas relacionadas con este factor se enfocan en la sobredistensión del miometrio lo que ocasiona una disminución en la perfusión placentaria y la consecuente hipoxia trofoblástica, además se ha demostrado que la aparición de preeclampsia en embarazos múltiples es cinco veces mayor que en los embarazos sencillos (Parra et al., 2007; citados en Valdéz y Hernández, 2014).

1.2.5. Diagnóstico de la EHE

El diagnóstico eficaz de la EHE dependerá del análisis y control de parámetros de la clínica del paciente, en base a las pruebas de laboratorio que incluyen una evaluación hematológica, renal, hepática y fetal, además de la sintomatología manifestada por la paciente al examen físico.

1.2.5.1. Características diferenciales de preeclampsia

Centrándose en el objetivo principal del estudio, la determinación diagnóstica se basará en las características diferenciales de preeclampsia, pues mediante la determinación de los parámetros clínicos específicos de esta afección, se facilitará el diagnóstico positivo o negativo de las siguientes afecciones asociadas a la EHE; a continuación, se detallarán los principales hallazgos de severidad presentes en la preeclampsia:

- ✓ PAS igual o superior a 140 mm Hg y PAD igual o superior a 90 mm Hg, durante dos ocasiones seguidas con una diferencia de 4 horas, a partir de las 20 semanas de gestación.

- PAS igual o superior a 160 mm Hg y la PAD igual o superior a 110 mm Hg, estas mediciones deberán ser obtenidas en dos ocasiones con una diferencia de 4 horas.
- Trombocitopenia con un recuento inferior a 100000 plaquetas por microlitro.
- Proteinuria de 24 horas igual o superior a 300 mg; la relación entre proteína y creatinina debe ser igual o superior a 0.3.
- En ausencia de proteinuria se deberán valorar los siguientes factores.
 - ✓ Insuficiencia renal progresiva manifestada por una concentración de creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dL.
 - ✓ Alteraciones en la función hepática manifestada por la elevación de enzimas hepáticas al doble de lo normal y dolor en el epigastrio que no posea una patología asociada.
 - ✓ Edema pulmonar.
 - ✓ Aparición de alteraciones cerebrales o visuales.

La determinación de proteinuria ha sido eliminada de los hallazgos de relevancia, pues estudios recientes han revelado una mínima relación entre la proteinuria y los resultados positivos de preeclampsia; esta consideración también ha sido manifestada para la restricción del crecimiento fetal (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, pp. 3-7).

1.2.5.2. Exámenes de laboratorio

Los exámenes complementarios para el diagnóstico de PE se basan en la obtención de hallazgos que permitan confirmar el diagnóstico, el mismo que dependerá de la confirmación analítica de las características diferenciales de la PE; entre las principales pruebas a tomar en cuenta se destacan:

- Hematocrito y hemoglobina
- Número de plaquetas
- Enzimas hepáticas: Alanina transferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST)
- Bilirrubina
- Lactato deshidrogenasa (LDH)
- Microalbuminuria
- Proteinuria
- Ácido úrico

- Creatinina
- Magnesemia

Como se puede observar las pruebas complementarias se enfocarán en la detección de alteraciones típicas de la PE, como variación en el conteo de glóbulos rojos y volumen plasmático, trastornos en la coagulación, alteraciones en la función hepática, factores de la inflamación, además de las características asociadas a la terapia farmacológica que ayudan a confirmar el daño a nivel de órgano diana incluyendo la confirmación de aparición de complicaciones asociadas como el síndrome de HELLP (Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas, Plaquetas disminuidas) (Vázquez et al., 2015, p. 3).

1.3. Clasificación de las Enfermedades Hipertensivas en el Embarazo

La complejidad manifestada en la EHE ha condicionado la existencia de múltiples clasificaciones en base a las características de cada una de las alteraciones resultantes; sin embargo, para facilitar la comprensión, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ha definido solo cuatro categorías para considerar una HTA en el embarazo:

- Hipertensión gestacional.
- Hipertensión crónica.
- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida.
- Preeclampsia-eclampsia.

1.3.1. Hipertensión Gestacional

La hipertensión gestacional presenta como característica principal el inicio de lecturas elevadas de PA después de las 20 semanas de gestación, esta medición se manifiesta a corto plazo y en ausencia de proteinuria, signos, síntomas o anomalías clínicas característicos de la preeclampsia, normalmente los rangos de PA se normalizan a las doce semanas postparto. En las situaciones donde la PA no logra ser normalizada se desencadena un nuevo diagnóstico a hipertensión arterial crónica, esta evolución convierte a las variaciones leves en un factor de seguimiento y control farmacológico (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, pp. 14-15).

Los niveles de PA en la hipertensión gestacional pueden alcanzar puntos críticos similares a los de la preeclampsia; se considera que en base a los niveles de proteinuria y complicaciones orgánicas una mujer con hipertensión gestacional también puede desarrollar o evolucionar a preeclampsia (López et al., 2017, p. 499).

1.3.2. Hipertensión arterial crónica

La hipertensión arterial crónica durante el embarazo, se caracteriza por la manifestación de HTA previo a la concepción, o la misma es identificada y diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación, esta afección se relaciona directamente con antecedentes familiares directos, especialmente ligados a la madre, además de las características de obesidad o sobrepeso. En muchas ocasiones los valores de PA elevados se normalizan en el postparto llegando a alcanzar los niveles considerados como normales antes de la concepción (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, p. 14).

1.3.3. Hipertensión Crónica con Preeclampsia sobreañadida

La incidencia de esta EHE es de 4-5 veces mayor en gestantes con antecedentes de HTA, en comparación a gestantes normotensas, generando mayores complicaciones tanto para la madre como al feto, ya que se trata de la combinación de dos alteraciones, sin embargo, su diagnóstico puede ser erróneo por lo tanto es imprescindible tomar en cuenta el cumplimiento de ciertas consideraciones:

- Gestantes con hipertensión temprana que desarrollen proteinuria después de las 20 semanas de gestación.
- Gestantes con proteinuria antes de las 20 semanas que presenten variaciones en los niveles de hipertensión o se manifieste un repentino descenso en el control por parte de la terapia antihipertensiva.
- Aumento repentino de los niveles de enzimas hepáticas.
- Disminución de los niveles plaquetarios o trombocitopenia.
- Dolor en el cuadrante derecho y aparición de continuas cefaleas.
- Manifestación de edema pulmonar.

- Indicios de desarrollo progresivo de insuficiencia renal (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, p. 14).

Se considera el diagnóstico de hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida sin criterios de severidad cuando los niveles de PAS y PAD son inferiores a 160 mm Hg y 110 mm Hg respectivamente; para considerar una preeclampsia severa sobreañadida se debe valorar la manifestación de alteraciones orgánicas (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, p. 14).

1.3.4. Preeclampsia-Eclampsia

La preeclampsia (PE) se interpreta como la detección de HTA y proteinuria de nueva aparición, esta alteración junto a su evolución por eclampsia es considerada como una enfermedad hipertensiva propia del embarazo cuya afección y origen es multisistémico; su diagnóstico se presenta después de las 20 semanas y representa la alteración con mayor frecuencia de HTA en el embarazo, alcanzando niveles de PAS que van desde 140 mm Hg a 160 mm Hg y de PAD desde 90 mm Hg a 110 mm Hg dependiendo la severidad del caso.

En la actualidad la lectura de proteinuria ha sido descartada de los hallazgos relevantes para el diagnóstico diferencial de PE, en su ausencia la valoración de PE se la realiza como una HTA asociada a las características diferenciales antes mencionadas como trombocitopenia, insuficiencia renal y hepática, edema pulmonar, trastornos cerebrales y visuales (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, pp. 15-16).

La eclampsia es una de las manifestaciones consideradas de mayor gravedad de la enfermedad, es definida como la fase convulsiva de la alteración, entre sus principales características destacan la manifestación de hiperreflexia y cefaleas constantes de carácter severo; estos signos y síntomas ocasionados por una malformación a nivel arterial y venoso, aneurismas o trastornos convulsivos propios de la paciente. Estas alteraciones pueden ocurrir antes o después del parto y la probabilidad de manifestación incrementa en las crisis convulsivas de nueva aparición después de 48 a 72 horas en el puerperio o en la terapia anticonvulsiva con sulfato de magnesio (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, p. 19).

1.3.4.1. Signos y Síntomas

Los signos y síntomas característicos de la PE además de la HTA y en ocasiones proteinuria también destacan los hallazgos de daño a nivel de órgano diana, incluyendo los sistemas cardiovascular, hepático, renal, hematológico, vascular y del sistema nervioso central (Ver Tabla 1-1).

Tabla 1-1: Signos y síntomas de gravedad en la preeclampsia

SIGNOS Y SÍNTOMAS	
SISTEMA DE ÓRGANOS	MANIFESTACIONES
Sistema Cardiorrespiratorio	Disnea Disminución en la saturación de oxígeno Edema agudo de pulmón Dolor torácico
Sistema Hematológico	Formación de coágulos Trastornos en la coagulación Hemorragia
Sistema Hepático	Alteración o daño en la función hepática Dolor en el epigastrio Náuseas
Sistema Nervioso Central	Alteraciones cerebrales Alteraciones visuales: fotofobia, visión borrosa, diplopía, escotomas. Convulsiones en crisis de eclampsia Cefalea, Confusión Hiperreflexia tendinosa Hiperexcitabilidad psicomotriz
Sistema Renal	Alteración en las pruebas de perfil renal HTA y proteinuria Oliguria
Sistema Vascular	HTA severa

Fuente: (Peres et al., 2018, p. 3)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.3.4.2. Clasificación

La clasificación de PE se basa en las manifestaciones clínicas observadas, es decir se considera la severidad del caso reportado, en clasificaciones anteriores se solía denominar como

preeclampsia leve y severa, pero tomando en cuenta los criterios analizados se ha realizado una actualización de la terminología por parte del grupo de investigación de ACOG, de “leve o severa” a preeclampsia con criterios de severidad y sin criterios de severidad (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, p. 14).

Preeclampsia sin criterios de severidad

La PE sin criterios de severidad se caracteriza por ser la parte de la enfermedad que no presenta afecciones mayores, en muchos de los casos es asintomática; su diagnóstico se basa en las mediciones de PA y presencia de proteinuria (Vásquez, 2017, p. 13).

Características principales:

- TAS igual o mayor a 140 mm Hg, pero menor a 160 mm Hg.
- TAD igual o mayor a 90 mm Hg, pero menor a 110 mm Hg.
- Proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas, cuando esta determinación no está disponible se considera la medición en tirilla igual a (++).
- Ausencia de afección o daño a nivel de órgano diana (Ministerio de Salud Pública, 2016, p. 19).

Preeclampsia con criterios de severidad

La PE con criterios de severidad presenta como mayor característica los hallazgos de daños a nivel de órgano diana, además de los niveles de PA superiores a la PE sin criterios de severidad; como se había mencionado la proteinuria se ha descartado como factor de diagnóstico, en su ausencia se toma en cuenta las manifestaciones clínicas a nivel de órgano diana o a partir de los exámenes de laboratorio que confirmen la presencia de otras afecciones (Vásquez, 2017, p. 13).

Características principales:

- TAS igual o mayor a 160 mm Hg.
- TAD igual o mayor a 110 mm Hg.
- Proteinuria igual o mayor a 3 en muestras aleatorias de orina.
- Oliguria, con eliminaciones menores a 100 mL por hora, o menor a 500 mL en 24 horas.
- Manifestación de complicaciones obstétricas directas o la aparición del síndrome de HELLP.

- Alteración de las cifras tensionales con una valoración igual o mayor a 160/ 110 mm Hg y la presencia de uno o más criterios de gravedad o de afecciones a nivel de órgano diana, confirmado mediante exámenes de laboratorio (Ver Tabla 1-1).

1.3.4.3. Complicaciones

El embarazo que presenta la manifestación de PE ya sea de inicio temprano o tardío, evidencia una serie de afecciones y complicaciones obstétricas relacionadas con las características fisiopatológicas de la enfermedad y con los resultados negativos de la medicación asociada, entre las complicaciones principalmente destacan: la restricción del crecimiento intrauterino, amenaza de parto pretérmino, hipotonía uterina, ruptura prematura de membranas, oligohidramnios y Síndrome de HELLP (Caballero et al., 2011, p. 453).

Restricción del crecimiento intrauterino

Esta complicación en la PE es ocasionada por la modificación deficiente de las arterias espirales, expresión elevada del factor inducible por hipoxia (FIH-1 α y FIH-2 α), la inflamación intravascular y la presencia de concentraciones elevadas de estrés a nivel del retículo endoplasmático que impiden el crecimiento normal del feto.

Amenaza de parto pretérmino

Luego del diagnóstico de PE temprana (antes de la 34 semana) y PE tardía (después de las 36 semanas), las manifestaciones de crisis hipertensivas, las afecciones a nivel de órgano diana y demás de signos y síntomas relacionados con la enfermedad ponen en riesgo el bienestar materno-fetal, que conlleva a la terminación prematura del embarazo.

Hipotonía uterina

La hipotonía uterina es ocasionada por el estiramiento de las fibras musculares ya sea por multigestas, polihidramnios, o macrosomía, además del agotamiento de la actividad muscular derivada de un parto prolongado o por la relajación del músculo asociado al uso de fármacos útero relajantes como el sulfato de magnesio (Díaz et al., 2016, p. 431).

Ruptura prematura de membranas

Esta complicación se manifiesta previo a las 37 semanas de gestación, la asociación con la PE se basa en la insuficiencia útero-placentaria ocasionada por la placentación anómala característica de la enfermedad y la inflamación intravascular además de las complicaciones clínicas manifestadas por la paciente (Muñoz et al., 2010, p. 231).

Oligohidramnios

La presencia de bajos niveles de líquido amniótico se relaciona con múltiples complicaciones tanto fetales como maternas, destacándose la PE como uno de los factores de mayor riesgo, debido a las variaciones tensionales, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, entre otras afecciones que presentan relación directa con la fisiopatología de la PE (Sante y Silva, 2016, pp. 165-166).

Síndrome de HELLP

Esta complicación es característica de las pacientes con PE severa en las cuales se puede evidenciar valores elevados de hemólisis junto a los niveles de enzimas hepáticas y valores disminuidos de recuento de plaquetas, alteraciones que presentan relación con el vasoespasmo en el hígado de la gestante y la anemia hemolítica microangiopática. Los signos y síntomas no presentan características distintivas, pero pueden incluir cefaleas constantes, malestar general, náuseas y dolor en el epigastrio (Vázquez et al., 2015, p. 4).

1.3.4.4. Fisiopatología

La preeclampsia de inicio temprano (menor a 34 semanas) y de inicio tardío (mayor de 36 semanas) se desarrolla en dos estadios. En el primer estadio o previo a las 20 primeras semanas de gestación se manifiesta con una baja invasión placentaria en la vasculatura uterina y el miometrio; en este estadio destaca la ausencia de manifestaciones clínicas.

El segundo estadio de la preeclampsia se evidencia la manifestación de las consecuencias de la baja placentación ocasionada por la hipoxia de reperfusión y placentaria desencadenando en múltiples alteraciones al sinciotrofoblasto y la posterior inhibición del crecimiento fetal; al

realizar un análisis exhaustivo sobre la enfermedad se concluyó que las causas de mayor relación son derivadas de los errores en la invasión del trofoblasto que origina a una modificación fallida de las arterias espirales del útero y a una placentación profunda errónea, isquemia e hipoxia placentaria (Ver Figura 3-1). Para el desarrollo del síndrome clínico se incluye una serie de mecanismos secundarios en los que se encuentra los factores anti-angiogénicos y pro-angiogénicos, la disfunción inmunológica y/o endotelial, estrés oxidativo y del retículo endoplasmático, entre otros factores que condicionan la aparición de signos y síntomas propios de la PE (Gómez, 2015, p. 322).

En los mecanismos fisiopatológicos de la PE, el SRAA juega un papel importante, pues al ser regulado provoca una disminución en la resistencia vascular, ocasionando así que durante las primeras 8 semanas de la gestación se dé una disminución de la PA, se estima que la PAS presenta una disminución menor que la PAD, los valores de PA se normalizan en el transcurso del tercer trimestre manifestándose una elevación de los niveles tensionales; el periodo de gestación puede presentar ciertas alteraciones que conllevan a la aparición de PE ya sea por una invasión anormal del trofoblasto en las arterias espirales ocasionando una disminución de la perfusión placentaria con una isquemia resultante, que origina una activación errónea del endotelio vascular, por lo que en general se asocia a la PE con un incremento en la postcarga ventricular izquierda, disminución del gasto cardíaco y sobre todo con un aumento en resistencia de la vascular periférica (PR) (Vásquez, 2017, p. 14).

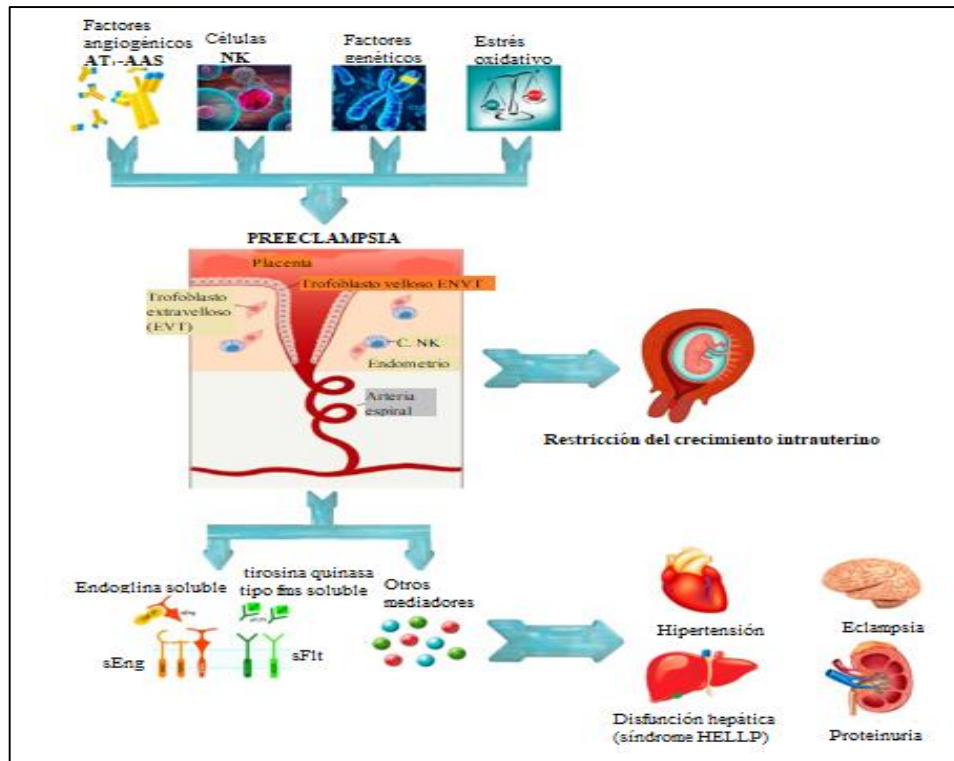


Figura 3-1: Fisiopatología de la preeclampsia

Fuente:(Peres et al., 2018, p. 13).

Isquemia placentaria

El origen de la PE deriva principalmente de la isquemia placentaria, proceso que se caracteriza por la liberación en la circulación materna de factores desencadenantes de los signos y síntomas propios de la enfermedad, destacando la mayor ocurrencia de infartos placentarios en pacientes con eclampsia ocasionados por el bloqueo parcial en la irrigación sanguínea a la placenta, este bloqueo origina una placenta necrótica que elimina sustancias en la circulación materna y el espacio intervilloso que disminuyen el flujo sanguíneo uteroplacentario, dando como consecuencia aparición de crisis hipertensivas típicas de la PE (Chaiworapongsa et al., 2014, pp. 469-470).

El desencadenamiento de la HTA en el embarazo como respuesta a la isquemia ha permitido realizar varios ensayos de las siguientes situaciones:

- La inmovilización de la arteria renal tiene como consecuencia la aparición de HTA en mujeres no gestantes a causa de la isquemia renal (Ver Figura 4-1 parte A).

- La inmovilización de la aorta por debajo de las arterias renales presenta la aparición de HTA solo en mujeres gestantes (Ver Figura 4-1 parte B y C).
- Después de una histerectomía se considera que la HTA ya no es ocasionada por la inmovilización de la aorta (Ver Figura 4-1 parte D), sugiriendo así que el útero isquémico es el factor principal para el desencadenamiento de la HTA en el embarazo (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 470).

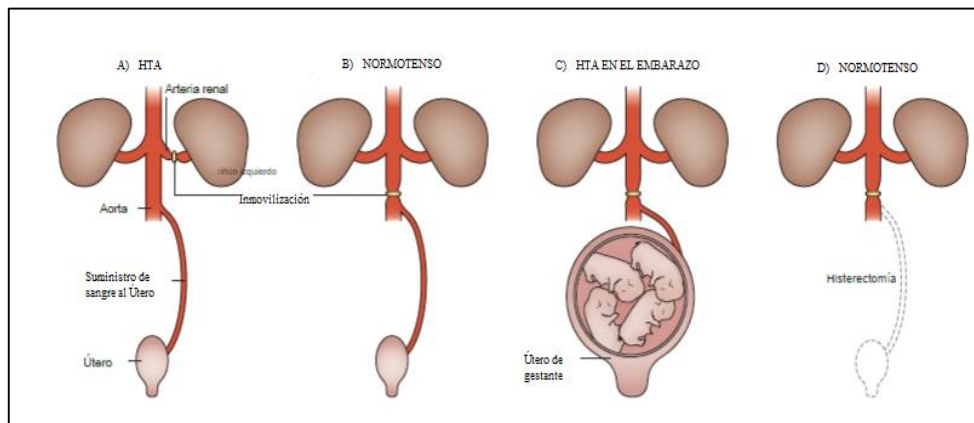


Figura 4-1: HTA en el embarazo como respuesta uteroplacentaria a la isquemia

Fuente: (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 470).

Modificación de las arterias espirales

En el transcurso de la gestación, se da un incremento del flujo sanguíneo a nivel del útero por medio de la modificación fisiológica de las arterias, proceso en el cual los trofoblastos invaden la pared arterial y el endotelio, transforman las arterias espirales de bajo y mediano calibre a otras de mayor calibre y diámetro con el objetivo de intervenir en el crecimiento fetal mediante la perfusión del espacio intervelloso de la placenta (Ver Figura 5-1 parte a). Durante la PE se observa una deficiencia en la modificación de las arterias espirales relacionada con la decadencia en la invasión de los trofoblastos a nivel del segmento miometrial (Ver Figura 5-1 parte b); esta deficiencia conlleva la aparición de arterias espirales estrechas de menor calibre que generan una alteración del flujo sanguíneo y disminuye la perfusión uterina (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 470).

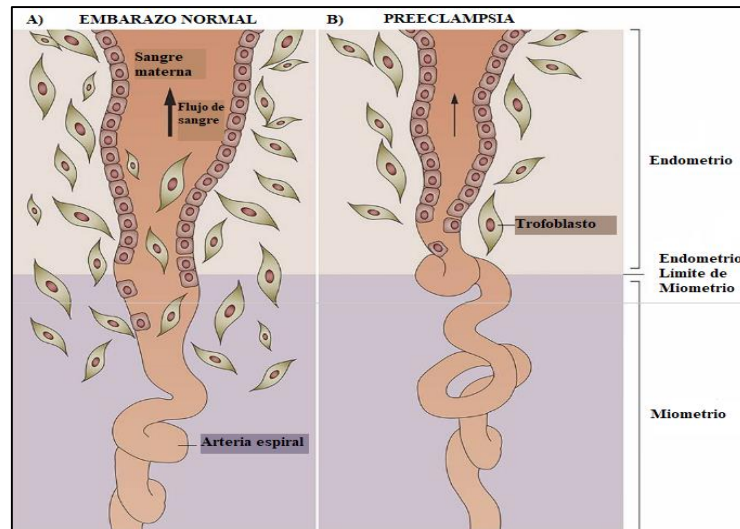


Figura 5-1: *Modificación de las arterias espirales*

Fuente: (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 471).

Vasculogénesis e invasión del trofoblasto

Al existir una invasión deficiente del citotrofoblasto o trofoblasto, se desencadena una distribución inadecuada de flujo sanguíneo al espacio útero-placentario, incrementando el grado de hipoxemia, estrés del retículo endoplasmático y estrés oxidativo. Este proceso se relaciona con la proteína transmembranosa NOTCH, considerada esencial en el proceso de remodelación vascular e invasión del trofoblasto, su ausencia estaría relacionada en la reducción del calibre vascular afectando así a la perfusión placentaria. Además los genes que se encargan de codificar el complejo de histocompatibilidad (CHM) y los receptores de las células Natural Killer (NK) se relacionan directamente con el riesgo de desarrollar abortos recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino y PE (Gómez, 2015, p. 323).

Hipoxia e invasión del trofoblasto

Los factores de hipoxia facilitan la obtención de un ambiente que condiciona los trastornos de implantación y la aparición de PE; la elevada expresión de FIH-1 α origina la aparición de proteinuria, hipertensión, restricción del crecimiento fetal, estímulos inflamatorios como citocinas, trombinas, péptidos vasoactivos, especies reactivas de oxígeno (EROs) y factor de necrosis tumoral (FNT); a nivel genético esta alteración se relaciona con la proteína COMT al suprimir la producción de un factor anti-angiogénico el receptor del crecimiento endotelial vascular soluble (RFCEVs-1).

La placentación profunda anómala se obtiene como resultado de un mal precondicionamiento a causa de ausencias de la menstruación, además de la combinación de ciertos factores que interfieren directamente en el trofoblasto y el endometrio (Ver Figura 6-1) (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 471).

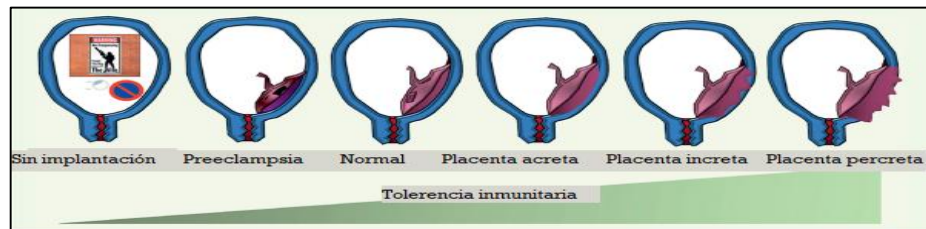


Figura 6-1: Base inmunitaria de la placentación profunda anómala

Fuente: (Méhats et al., 2017, p. 1082)

Estrés del retículo endoplasmático

El estrés del retículo endoplasmático está condicionado por la lesión de isquemia y perfusión en el espacio intervilloso a causa de la presencia de arterias espirales estrechas; el retículo endoplasmático (RE) se encarga de regular la homeostasis celular gracias a su intervención en el plegamiento de proteínas y modificaciones postraduccionales, pero al existir fases de crisis energética como la hipoxia placentaria, el RE inhibe el plegamiento de proteínas, conduciendo así a la terminación de la proliferación celular y apoptosis. Al existir un exceso de estrés del RE se origina la apoptosis, la cual conlleva a la eliminación de partículas en la circulación materna, estimulando así una respuesta inflamatoria intravascular (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 471). Por otro lado, la presencia de concentraciones bajas de estrés del RE en el segundo y tercer trimestre de la gestación puede relacionarse directamente con la restricción del crecimiento intrauterino asociado a la PE (Gómez, 2015, p. 324).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se manifiesta por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (EROs), que causan alteraciones en los mecanismos intrínsecos de defensa antioxidante presente en los tejidos; la relación con la aparición de PE se basa en que el estrés oxidativo estimula la liberación de restos de trofoblasto además de las quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Se considera que el origen del estrés oxidativo en la placenta de la gestante con PE, es la reoxigenación e hipoxia intermitente resultante de la modificación anormal de las arterias espirales (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 471). La placenta de la gestante con PE presenta alteraciones en los mecanismos

antioxidantes manifestada por la expresión decadente de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa; la sobreexposición a EROs conlleva a la carboxilación de proteínas, peroxidación de lípidos y a la oxidación del ácido desoxirribonucleico (ADN). En condiciones patológicas como la lesión de isquemia, perfusión e hipoxia se condiciona el aumento en la transformación de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa que eleva la producción de ácido úrico y superóxido a base de purinas degradadas ya sea la xantina o hipoxantina; en las pacientes con PE se ha observado un incremento con la actividad y expresión de la xantina oxidasa en los trofoblastos invasivos (Gómez, 2015; Chaiworapongsa et al., 2014).

Activación y disfunción endotelial

Las alteraciones a nivel del endotelio vascular en la PE se originan como consecuencia de la isquemia e hipoxia placentaria, su importancia radica en los roles que cumple desde el monitoreo del tono del músculo liso por la liberación de factores vasodilatadores y vasoconstrictivos, hasta el control de la liberación de varios factores solubles encargados de regular la anticoagulación, las funciones fibrinolíticas y antiplaquetarias; en las gestantes con PE se ha identificado valores anormales en cuanto a la concentración de varios marcadores de la disfunción endotelial; además se ha encontrado que esta alteración depende del estado materno, especialmente la presencia de obesidad que incrementa la aparición de este factor en la PE (Gómez, 2015, p. 323).

Alteraciones hemodinámicas y de volumen

Las alteraciones a nivel hemodinámico en la PE se manifiestan por una disminución de los volúmenes intravasculares y cardíacos, además del aumento de RP y postcarga cardíaca lo que ocasiona una contractibilidad ventricular izquierda inadecuada y elevación del gasto cardíaco que predispone a la aparición de la enfermedad (Mustafa et al., 2012, p. 3). También es importante mencionar la relación con las hormonas del SRAA, pues se ha observado una elevación en cuanto a los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona que se relacionan con la disminución del volumen plasmático en la PE (Mustafa et al., 2012, pp. 3-4).

Anticuerpos y el receptor de angiotensina II tipo 1

Durante el embarazo se evidencia una disminución de la capacidad de respuesta vascular a la hormona angiotensina II, en la PE a partir de las 24 semanas se observa un efecto mayor en

comparación con una gestante normal, esta manifestación se puede dar por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT₁); estos anticuerpos son capaces de activar el AT₁ en las células mesangiales, endoteliales y del músculo liso vascular predisponiendo la presencia de proteinuria, hipertensión y un incremento en la producción del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (RFCEVs-1) y de la endoglina soluble (Parrish et al., 2009, p. 912). Además los anticuerpos anti- AT₁ pueden acelerar la liberación del factor tisular por los monocitos y células vasculares del músculo liso, también estimula la liberación del inhibidor de activación del plasminógeno tipo 1 (IAP-1) por el trofoblasto y las células mesangiales, estos cambios se pueden relacionar con el incremento en la producción de fibrinólisis deteriorada y trombina, que a la vez generan depósitos de fibrina Anti- AT₁ y la producción a nivel placentario de RFCEVs-1, conduciendo a un estado anti-angiogénico (Parrish et al., 2010, p. 913).

Inflamación intravascular

En el embarazo existe una activación de monocitos y granulocitos que generan una respuesta inflamatoria, durante la PE los procesos inflamatorios se encuentran aumentados, en especial se evidencia niveles elevados de citocinas proinflamatorias por lo que la aparición de complicaciones obstétricas (parto pretérmino y ruptura prematura de membranas) están asociadas a la inflamación intravascular. El mecanismo responsable de la afección se basa en la liberación de partículas desde el sincitiotrofoblasto a la circulación materna, además de la presencia de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 473).

Alteración de células endoteliales

La PE presenta como principal característica la alteración a nivel de las células endoteliales que ocasionan a la vez la manifestación de vasoespasmos y manifestación de proteinuria. Otro hallazgo relacionado con esta alteración se basa en la manifestación de niveles elevados en la PE de la proteína de adhesión vascular tipo 1 (PAV-1) y E-selectina, esta última no es específica de la PE pues ha sido encontrada en otras complicaciones obstétricas, por lo que la alteración de las células endoteliales se considera secundaria a la inflamación intravascular (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 474).

Alteración a nivel plaquetario

En la PE la activación de plaquetas se asocia a la manifestación de trombocitopenia que puede desencadenarse antes de la hipertensión; las alteraciones a nivel plaquetario se relacionan con el

incremento del número de plaquetas y reducción de su vida media lo que incrementa los niveles del factor plaquetario 4,β-tromboglobulina y de las proteínas específicas de las plaquetas presentes en los gránulos α, aumentando la secreción de tromboxano B2 a nivel plaquetario; esta activación plaquetaria también se relaciona con la formación de trombos en la microcirculación de diferentes órganos (Romero et al., 1988; citados en Chaiworapongsa et al., 2014).

En la PE el consumo de plaquetas y la manifestación de vasoespasmos se relacionan con las alteraciones a nivel del plaquetario y del endotelio ocasionados por una deficiencia de prostaciclina (PGI₂); se considera que a nivel placentario durante la PE se da una mayor producción de Tromboxano A₂ en comparación a la producción de PGI₂, este tipo de tromboxano puede inducir la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, esta misma relación se obtiene con la deficiencia de óxido nítrico (NO) (Freedman et al., 1999; citados en Chaiworapongsa et al., 2014). La activación de componentes solubles de la cascada de coagulación en la PE ocasiona una producción excesiva de trombina que puede desencadenar una coagulación intravascular diseminada al manifestarse un desprendimiento de la placenta, producir la acumulación de fibrina en diferentes órganos, además de estar relacionada con la alteración a nivel de ciertos componentes como las células endoteliales, la quimiotaxis de monocitos, la activación de plaquetas y neutrófilos, la proliferación de linfocitos y la síntesis elevada del factor tisular IL-1β y FNT como respuesta ante la actividad de las citocinas proinflamatorias (Freedman et al., 1999; citados en Chaiworapongsa et al., 2014).

Factores anti-angiogénicos

La formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis es fundamental para el desarrollo normal del embarazo, la presencia de alteraciones a nivel angiogénico se relaciona con la evolución hacia PE, se ha demostrado que la manifestación de un estado anti-angiogénico y la elevación del RFCEVs-1 se relaciona directamente en esta patología, debido a la disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y del factor de crecimiento placentario (FCP) (Freedman et al., 1999; citados en Chaiworapongsa et al., 2014).

Modelo integral de la fisiopatología compleja de la PE

Al identificar cada uno de los parámetros involucrados en el desencadenamiento de la PE se concluye que la patología está relacionada directamente a factores genéticos (incompatibilidad del genotipo materno-fetal) y ambientales (exposición a los antígenos paternos) que alteran la

inmunomodulación propia del embarazo; estas alteraciones a la vez ocasionan alteraciones a nivel de la invasión del trofoblasto, de la invasión endometrial superficial y a la aparición de errores en la modificación de las arterias espirales. El nivel de isquemia uterina está condicionado por la severidad de la afección a nivel de la placentación y por la demanda del suministro de sangre al feto, cuya alteración da origen a las complicaciones obstétricas (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 475).

La PE se origina como consecuencia de las respuestas adaptativas que incluyen la liberación excesiva de autoanticuerpos anti-AT₁, citocinas inflamatorias, factores anti-angiogénicos y angiogénicos, sustancias vasoconstrictoras (endotelina I o ET-1, TxA₂ y angiotensina II) y de las partículas derivadas del trofoblasto a la circulación materna, además del déficit de antioxidantes y sustancias vasodilatadoras como el NO (Ver Figura 7-1) ; este sinnúmero de factores a la vez inducen la inflamación intravascular, activación de leucocitos, generación excesiva de trombina y disfunción de las células endoteliales, generando así todas las alteraciones multiorgánicas propias de la enfermedad (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 476).

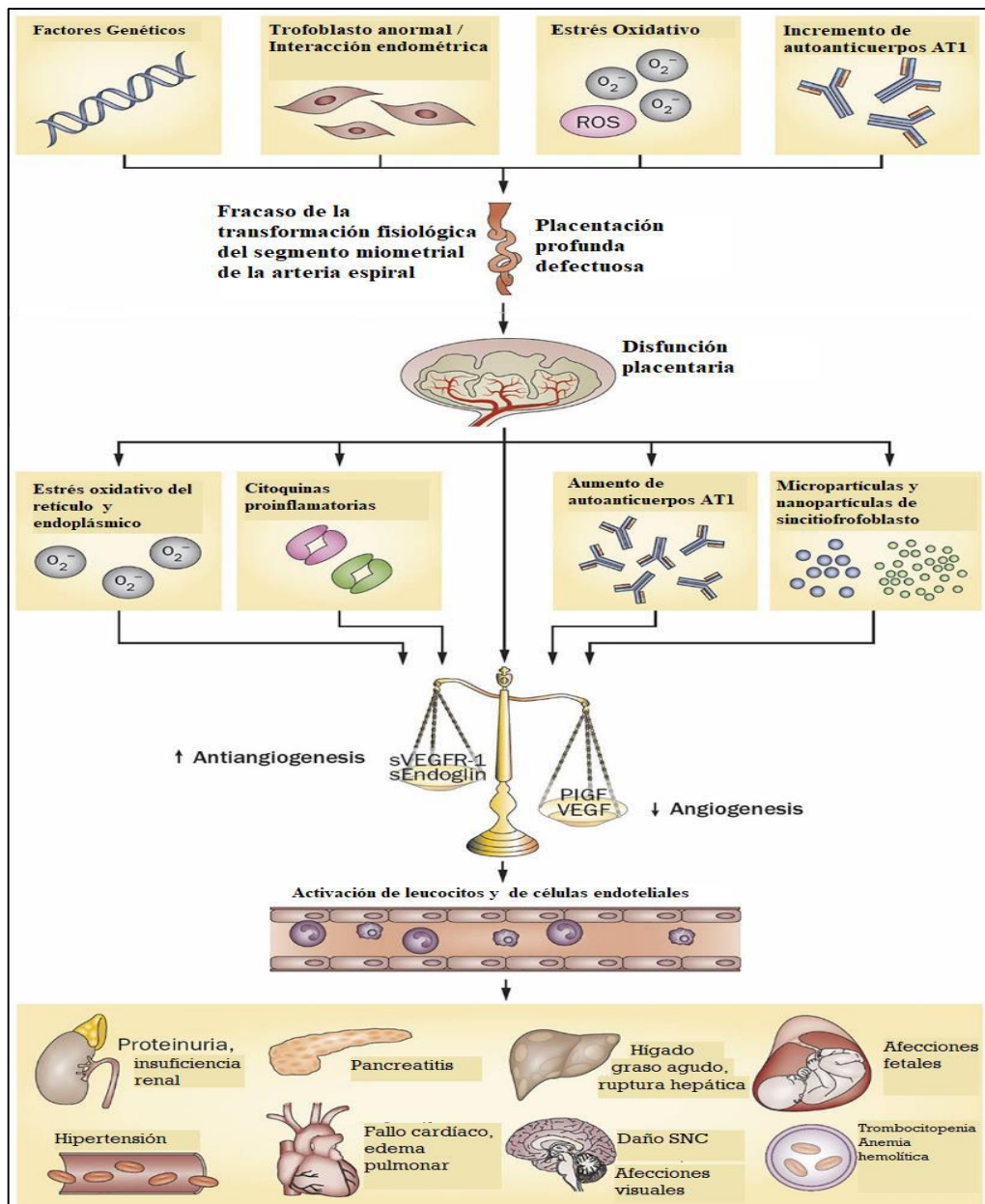


Figura 7-1: Modelo integral de la fisiopatología compleja de la PE

Fuente: (Chaiworapongsa et al., 2014, p. 473).

1.4. Abordaje farmacológico de la Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo

El objetivo terapéutico y farmacológico de la EHE, especialmente de la PE se basa principalmente en dos metas terapéuticas, la primera se enfoca en los fármacos antihipertensivos como los calcioantagonistas, betabloqueantes, alfagonistas, e hidralazina que pueden ser empleados para controlar los puntos críticos de HTA; y la segunda se enfoca en la prevención de eclampsia y se centra en el uso de sulfato de magnesio (Orna y Portilla, 2018, p. 4).

1.4.1. Fármacos antihipertensivos

1.4.1.1. Farmacodinamia

Amlodipino

Es un fármaco calcioantagonista o bloqueante de los canales calcio (BCC) dependiente del potencial de membranas que origina un bloqueo del ingreso de calcio al interior de la célula, permitiendo así que se manifieste una disminución de la RP y del tono contráctil; la disminución de entrada de calcio intracelular también inhibe el mecanismo contráctil de las células del músculo liso a nivel del miocardio, lo que da lugar a la dilatación de las arterias coronarias y sistémicas (Vázquez et al., 2015;CDMX, 2016).

Nifedipino

Al igual que amlodipino, nifedipino es un prototipo de dihidropiridina (HDP), un fármaco calcioantagonista o BCC que inhibe el ingreso del calcio extracelular al miocardio mediante la unión directa a los canales de calcio; es importante recordar que se conocen 5 tipos diferentes de canales de calcio (L, N,P/Q, R y T), destacando la importancia de los canales tipo L al ser responsables de la contracción de las células musculares, además de determinar la entrada de calcio desde el medio extracelular, al disminuir esta entrada se inhibe la contracción de las células del músculo liso, originando una dilatación a nivel de las arterias sistémicas e inhibición del espasmo de la arteria coronaria, lo que incrementa la dotación de oxígeno y sangre al órgano cardíaco y disminuye la RP, la PA sistémica y la postcarga (CDMX, 2016; Orna y Portilla, 2018).

Atenolol

El atenolol es un fármaco betabloqueante, cardiosselectivo encargado de reducir la PA a partir de la disminución del gasto cardíaco y del calcio citosólico, además de la inhibición actividad de la renina plasmática; el uso de este tipo de fármacos impide el bloqueo de los receptores β -2 adrenérgicos, responsables de la relajación uterina y la vasodilatación periférica (Vázquez et al., 2015, p. 5).

Alfametildopa

La alfametildopa o metildopa es un simpaticolítico que presenta una acción central, ejerciendo una actividad antihipertensiva a través del estímulo de los receptores alfa-2-adrenérgicos en el SNC reduciendo así el tono simpático periférico, la RP y la PA; este efecto se consigue a partir del metabolito activo alfa-metilnorepinefrina obtenido de la descarboxilación de la metildopa (Vázquez et al., 2015;CDMX, 2016).

Hidralazina

La hidralazina es un fármaco vasodilatador derivado de pirydazina, genera relajación directa a nivel del músculo liso arteriolar que en cierta medida ocasiona una disminución de los niveles del calcio; además puede relajar los vasos sanguíneos incluyendo a las vénulas y arteriolas, incrementa la dotación de oxígeno y sangre al órgano cardíaco e inhibe los superóxidos encargados de formar a las EROs (CDMX, 2016; Orna y Portilla, 2018).

Losartán

En el embarazo el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), están totalmente contraindicados debido a los daños maternos y fetales relacionados con el uso de este tipo de fármacos (Vázquez et al., 2015, p. 5). El uso de Losartán un ARA II, está justificado durante el postparto o puerperio, por su selectividad y especificidad ante los receptores antagonistas de AT₁, su metabolito activo E-3174 interfiere en la unión entre la AII y su receptor endógeno (CDMX, 2016, p. 55).

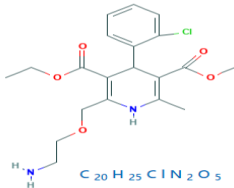
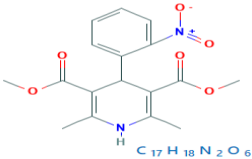
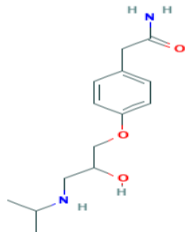
Enalapril

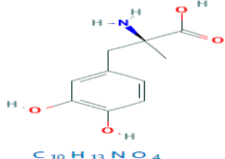
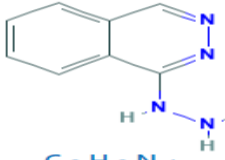
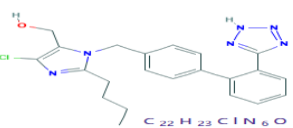

El fármaco enalapril de tipo IECA, inhibe la transformación a AII, misma que se caracteriza por su acción vasoconstrictora y como intermediario de la retroalimentación negativa para la acción de la renina; al disminuir los niveles de AII los niveles de PA disminuyen y la actividad de la renina plasmática se ve incrementada; otra función se centra en la generación de dilatación arterial, lo que disminuye la RP (CDMX, 2016, p. 53).

El mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos incluyendo los BCC, bloqueadores- β , agonistas- α , vasodilatadores, IECA, IRA II se resumen en la Figura 8-1.

1.4.1.2. Mecanismo de acción

Tabla 2-1: Mecanismos de acción de los fármacos empleados en la terapia antihipertensiva

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS		
CLASE	FÁRMACOS	MECANISMOS DE ACCIÓN
BCC	Amlodipino y Nifedipino  <chem>C20H25ClN2O5</chem>	La contracción vascular del músculo liso inicia con el ingreso de calcio a la célula a través de los canales de calcio (Tipo L dependientes de voltaje) durante la fase de despolarización. El calcio que ingresa se une a la calmodulina intracelular para que esta luego se una a la actina y miosina dando origen a la vasoconstricción y contracción muscular, ocasionando así una disminución de la sección transversal vascular, aumento de la RP y de la PA.
	 <chem>C17H18N2O6</chem>	Amlodipino y Nifedipino inhiben el ingreso de calcio mediante el bloqueo de los canales de calcio tipo L de las células miocárdicas y del músculo liso vascular; esta inhibición tiene como resultado la reducción de la RP y la dilatación de las arterias coronarias, consiguiendo así una disminución de la PA y un notable incremento del suministro de oxígeno al miocardio.
Bloqueadores- β	Atenolol  <chem>C14H22N2O3</chem>	Atenolol es un potente bloqueador β 1-adrenérgico no cardioselectivo, en dosis altas inhibe a los adrenorreceptores β -2 ubicados en el músculo vascular y bronquial. El bloqueo de los receptores β 1 se evidencia con una reducción en la producción cardíaca, reducción de la PAS y PAD, además de una reducción de los niveles de taquicardia.

<p>Agonistas-α</p>	<p>Alfametildopa</p>  <p><chem>CC(N)Cc1ccc(O)c(O)c1</chem> C₁₀H₁₃N₁O₂</p>	<p>Metildopa es un derivado de fenilalanina que actúa como inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos de tipo aromático y que presenta una potente actividad antihipertensiva, su acción se debe gracias a la conversión en su metabolito activo la α-metilnorepinefrina, caracterizado por ser un agonista adrenérgico α-2 encargado de unirse y estimular a los receptores adrenérgicos α-2 o inhibidores centrales potentes, dando como resultado una disminución de la PA.</p>
<p>Vasodilatadores</p>	<p>Hidralazina</p>  <p><chem>CN1CN=C2C=CC=CC12</chem> C₈H₈N₄</p>	<p>La hidralazina presenta una acción vasodilatadora y se basa en la relajación directa a nivel del músculo liso, su mecanismo de acción no se conoce en su totalidad, pero ciertas teorías indican que interfiere en el movimiento del calcio responsable de la vasoconstricción en el músculo liso vascular, presentando como resultado una notable disminución de la PA y una mejora a nivel del gasto cardíaco.</p>
<p>IRA II</p>	<p>Losartán</p>  <p><chem>CCCCN1C(=O)C2=CC=C(C=C2C3=CC=CC=C34C=NC=NC4=O)C1=O</chem> C₂₂H₂₃ClN₆O</p>	<p>Losartán actúa bloqueando de forma competitiva y selectiva la unión de AII al AT₁, promoviendo la vasodilatación y disminuyendo la acción de la aldosterona que se encarga de aumentar los niveles de sodio y de disminuir los niveles de potasio.</p>
<p>IECA</p>	<p>Enalapril</p>  <p><chem>CC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](C)C2=CC=CC=C2</chem> C₂₀H₂₆N₂O₅</p>	<p>Enalapril, mediante la hidrólisis y conversión a su metabolito activo enalaprilato, inhibe la enzima convertidora de AI a AII una hormona vasoconstrictora que estimula la secreción de aldosterona. Al presentarse una concentración plasmática disminuida de AII se genera una disminución de la secreción de aldosterona y de la acción vasopresora.</p>

Fuente:(Khan y Schaefer, 2019; Bulsara y Cassagnol, 2019; AstraZeneca, 2012; National Center for Biotechnology Information, 2019; Herman, Tivakaran, 2019; NCIB, 2019; AstraZeneca, 2015).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

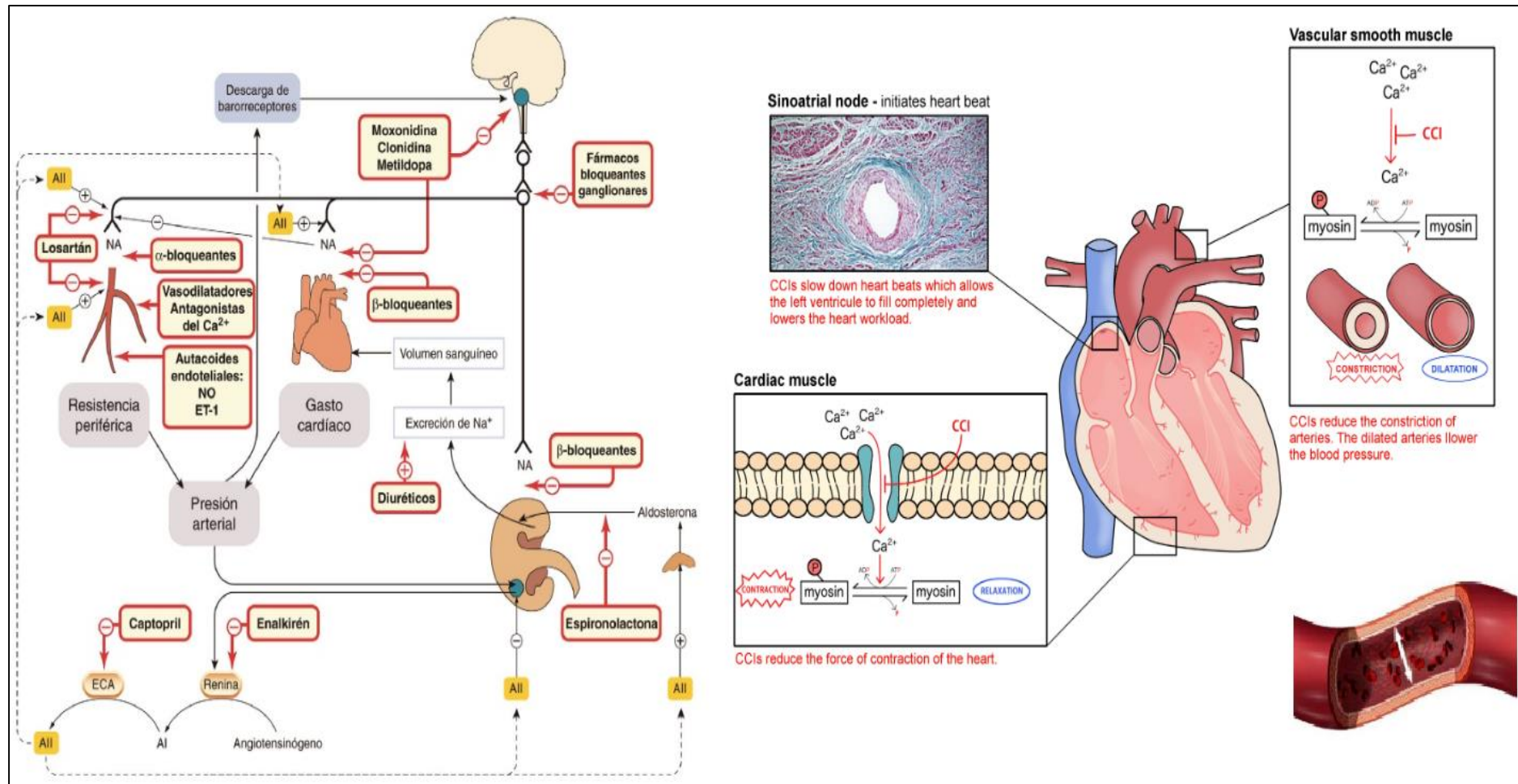


Figura 8-1: Mecanismos de acción de los fármacos usados en la terapia antihipertensiva

Fuente: (Rang y Dale, 2012, p.278)

1.4.1.3. Farmacocinética

Tabla 3-1: Farmacocinética de los fármacos antihipertensivos

FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS							
ABSORCIÓN							
Parámetros	Amlodipino	Nifedipino	Atenolol	Alfametildopa	Hidralazina	Losartán	Enalapril
Biodisponibilidad: (%)	64-90	40-80	20-60	20-60	22-50	25	60
Inicio: (h)	10-24	0,33-0,5	3	3	0,08-1,33	3-6	1
Duración: (h)	24	8-24	12-24	12-24	1-4	24	6-24
Tiempo de plasma máximo: (h)	6-12	0,5-6	2-4	2-4	1-2	1,50	0,25-1
DISTRIBUCIÓN							
Parámetros	Amlodipino	Nifedipino	Atenolol	Alfametildopa	Hidralazina	Losartán	Enalapril
Unión a proteínas (%)	93-98	92-98	3-16	6-16	85-90	99-100	50-60
Volumen de distribución: (L/Kg)	21	1,42-2,20	50-75	50-75	0,30-8,20	12-34	
METABOLISMO							
Parámetros	Amlodipino	Nifedipino	Atenolol	Alfametildopa	Hidralazina	Losartan	Enalapril
Tipo	Hepático	Hepático	Hepático limitado	Hepático limitado	Hepático por acetilación	Hepático	Hepático
Enzima	CYP3A4	CYP2A4	Absorbido	Absorbido	CYP3A4-CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4
Metabolitos	Análogo inactivo de piridina	Análogo inactivo de nitropiridina	No presenta	Metildopamina	Ftalazina e hidrazona (inactivos)	Ácido 5-carboxílico	Enalaprilato

ELIMINACIÓN							
Parámetros	Amlodipino	Nifedipino	Atenolol	Alfametildopa	Hidralazina	Losartan	Enalapril
Vida media: (h)	35-50	2-5	6-7	6-7	2-8	1,5-9	35-38
Excreción en orina: (%)	60-70	60-80	40-80	40-80	10-14	4-35	61
Excreción en heces: (%)	20-25	20-40	50	50	10	58	33

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.4.1.4. Interacciones

Tabla 4-1: Principales interacciones relacionadas con los fármacos antihipertensivos

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS RELACIONADAS CON LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS						
FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO	INTERACCION	MECANISMO	GRAVEDAD	MANEJO	
Amlodipino y Nifedipino	Restaurador electrolítico (Gluconato de calcio)	Farmacodinámica	Sinergismo negativo por antagonismo farmacodinámico	Moderada	Monitorizar la efectividad de los BCC	
	Glucocorticoide (Dexametasona) Antagonistas del receptor H2 (Ranitidina)	Farmacocinética	Inducción enzimática CYP3A4 (retención de sodio y líquidos)	Moderada	Monitorización de PA, peso y los niveles de los electrolitos Ajuste de dosis	
	Analgésicos opioides (Fentanilo, morfina)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por acción hipotensora para disminuir la PA	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar el desarrollo de hipotensión	

Atenolol	Anestésicos generales (Sevoflurano)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por aparición de complicaciones cardiovasculares (efectos depresores e hipotensores)	Moderada	Monitorización electrocardiográfica y hemodinámica Ajuste de dosis
	Aminoesteroides (Rocuronio)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo por prolongar los efectos de rocuronio	Moderada	Detectar el bloqueo neuromuscular Ajuste de dosis
	Antibiótico betalactámico (Ampicilina)	Farmacocinética	Reducción de la absorción gastrointestinal de atenolol	Moderada	Fracccionar la dosis de ampicilina Alternar los intervalos de administración
	BCC (Amlodipino)	Farmacodinámica y Farmacocinética	Sinergismo positivo con efecto negativo por acción hipotensora para disminuir la PA y FC Inhibición enzimática CYP3A4 de betabloqueantes	Moderada	Estrecha vigilancia de la respuesta hemodinámica y la tolerancia del paciente Ajuste de dosis
	Analgésicos opioides (Fentanilo) Analgésicos opioides (Morfina)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por acción hipotensora para disminuir la PA y FC	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar el desarrollo de hipotensión
	Estimulantes cardíacos (Noradrenalina)	Farmacodinámica	Sinergismo negativo por Antagonismo debido bloqueo de los receptores adrenérgicos β -1	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar disminuciones en la respuesta cardíaca
	Anestésicos locales (Lidocaína)	Farmacodinámica y Farmacocinética	Sinergismo positivo para prolongar los efectos de lidocaína Inhibición enzimática de lidocaína	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar cambios en el estado mental, hipotensión y bradicardia Ajuste de dosis

	Glucocorticoides (Dexametasona)	Farmacocinética	Inducción enzimática CYP3A4 (retención de sodio y líquidos)	Moderada	Monitorización de PA, peso y los niveles de los electrolitos
Alfametildopa	Corticosteroides (Betametasona)	Farmacocinética	Inducción enzimática CYP3A4 (retención de sodio y líquidos)	Moderada	Monitorización de PA, peso y los niveles de los electrolitos
	Glucocorticoides (Dexametasona) Corticosteroides (Betametasona)	Farmacocinética	Inducción enzimática CYP3A4 (retención de sodio y líquidos)	Moderada	Monitorización de PA, peso y los niveles de los electrolitos
Hidralazina	Analgésicos opioides (Fentanilo)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por acción hipotensora para disminuir la PA y FC	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar el desarrollo de hipotensión
	Diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona) Soluciones electrolíticas (Cloruro de potasio)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por aumento de los niveles de potasio en sangre Disminución de la secreción de aldosterona	Moderada	Precaución en pacientes con insuficiencia renal y cardíaca o diabetes y la manifestación de signos de deshidratación
Losartán	Diuréticos de techo alto (Furosemida)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por disminución de los niveles de potasio en sangre y riesgo de hipotensión. Se considera como favorable para el control de la PA	Moderada	Normalizar los niveles hidroelectrolíticos Ajustar dosis Instaurar tratamiento de soporte en caso de hipotensión grave
	Glucocorticoides (Dexametasona) Corticosteroides (Betametasona)	Farmacocinética	Inducción enzimática CYP3A4 (retención de sodio y líquidos)	Moderada	Monitorización de PA, peso y los niveles de los electrolitos
	Psicolépticos ansiolíticos (Alprazolam) Analgésicos opioides (Fentanilo)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por acción hipotensora para disminuir la PA	Moderada	Estrecha vigilancia para detectar el desarrollo de hipotensión
Enalapril	Diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por aumento de los niveles de potasio en	Moderada	Precaución en insuficiencia renal y cardíaca o diabetes y

			sangre. Se considera como favorable para el control de la PA		manifestación de signos de deshidratación
Fármacos antihipertensivos	AINES (Ketorolaco- Ibuprofeno)	Farmacodinámica Contraindicación	Sinergismo negativo por antagonismo farmacodinámico	Moderada	Monitorear la PA Control p. hemodinámicos

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.4.1.5. Valoración Farmacéutica

Tabla 5-1: Validación farmacéutica de fármacos antihipertensivos

VALIDACIÓN FARMACÉUTICA DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS								
FÁRMACO	DOSIS	DOSIS EFECTIVA		CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS			
		Mínima	Máxima		Cardiovascular	Renal	Otros	
Amlodipino	5-10 mg QD VO	10 mg VO	24h	Angina inestable	Arritmia	No manifestado	Aumento	de
				Estenosis aórtica	Dolor torácico		transaminasas	
				Hipersensibilidad a dihidropiridinas	Edema		Cefalea	
				Hipotensión grave	Hipotensión		Trombocitopenia	
				Insuficiencia cardíaca post-infarto	Infarto de miocardio			
Nifedipino	20 mg DID VO	60 mg VO	24h	Hipersensibilidad a dihidropiridinas	Angina de pecho	No manifestado	Aumento	de
				Lactancia	Hipotensión		transaminasas	
				Primer trimestre de gestación	Insuficiencia cardíaca		Disuria	
				Shock cardiogénico	Taquicardia		Trombocitopenia	

Atenolol	50-100 mg QD VO 1 mg/min IV	10mg IV	Acidosis metabólica Bloqueo cardíaco Bradicardia Hipotensión Shock cardiogénico	Hipotensión Bradicardia Bloqueo auriculoventricular	Aumento de urea y creatinina Insuficiencia renal	Aumento de transaminasas y bilirrubina Oliguria Trombocitopenia
Alfametildopa	250 mg TID o DID VO	3 g VO	Hipersensibilidad al medicamento Feocromocitoma Porfirina	Asistolia Bloqueo auriculoventricular Hipotensión Insuficiencia cardíaca Taquicardia	No manifestado	Trombocitopenia
Hidralazina	5-10 mg/dosis IV	5 mg IV 20 mg IV	Hipersensibilidad al medicamento Enfermedad arterial coronaria Enfermedad reumática de la válvula mitral	Angina de pecho Insuficiencia cardíaca Taquicardia Palpitaciones	Aumento de creatinina Insuficiencia renal aguda	Cefalea hepatotoxicidad Trombocitopenia
Losartán	25-50-100 mg QD o DID VO	100 mg VO	Insuficiencia hepática Hipersensibilidad al medicamento Segundo y tercer trimestre de gestación	Angina de pecho Bradicardia Hipotensión Fibrilación auricular Taquicardia	Aumento de BUN y creatinina Insuficiencia renal y uremia	Aumento de transaminasas Convulsiones Trombocitopenia
Enalapril	5-10 mg QD VO	20 mg VO	Angioedema Hipersensibilidad a IECA Trasplante renal reciente Segundo y tercer trimestre de gestación	Arritmia Edema Bradicardia Hipotensión	Aumento de Ac. úrico, creatinina y potasio Disminución de aldosterona Hipercalcemia	Aumento de transaminasas Cefalea Oliguria Proteinuria Trombocitopenia

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.4.2. Tratamiento preventivo para la Eclampsia: Sulfato de Magnesio

1.4.2.1. Farmacodinamia

En la actividad de ciertos sistemas enzimáticos, el catión magnesio (Mg^{+2}) juega un rol importante en relación a la excitabilidad muscular y la transmisión neuroquímica, factores que se encuentran estrechamente relacionados con la aparición de PE y de las crisis convulsivas de la eclampsia (Orna y Portilla, 2018, p. 5). El sulfato de magnesio ($MgSO_4$), es un pequeño cristal incoloro que presentan acciones anestésicas, tocolíticas, anticonvulsivas, además de ser un fármaco antiarrítmico, catártico y reinstaurador de electrolitos en el tratamiento de PE y eclampsia (NCBI, 2019, p. 1).

Las acciones secundarias del sulfato de magnesio en la PE se basan en la inhibición directa a nivel de los potenciales de acción en las células pertenecientes al músculo miometrial, por lo que la excitación y contracción se encuentran desacopladas, disminuyendo así la fuerza y frecuencia de las contracciones, evitando en gran medida los partos pretérmino y demás complicaciones (NCBI, 2019, p. 2).

1.4.2.2. Mecanismo de acción

El mecanismo del sulfato de magnesio en el tratamiento preventivo para la eclampsia es multifactorial debido a sus amplias acciones ejercidas. (Euser y Cipolla, 2009, p.1169).

Mecanismo de la actividad vasodilatadora

El Mg^{+2} presenta características especiales en cuanto al efecto antagonista del calcio, actuando sobre la mayoría de canales en el músculo liso vascular, por lo que disminuye la contracción originando relajación a nivel arterial y consecutivamente disminuye la resistencia cerebral y vascular, esta acción ayuda en el alivio del vasoespasmo y la disminución de la PA (Euser y Cipolla, 2009, p.1170).

La vasodilatación cerebral causada por el sulfato de magnesio genera un aumento de la irrigación sanguínea a la placenta; es decir disminuye la isquemia placentaria originada por el vasoespasmo

cerebral en las crisis eclámpticas (Hart y Harris, 2012, p. 50). Se ha observado que a nivel del endotelio el Mg^{+2} aumenta la producción de PGI₂ y NO, disminuyendo la agregación plaquetaria y la vasoconstricción (Ver Figura 9-1) (Euser y Cipolla, 2009, p.1171).

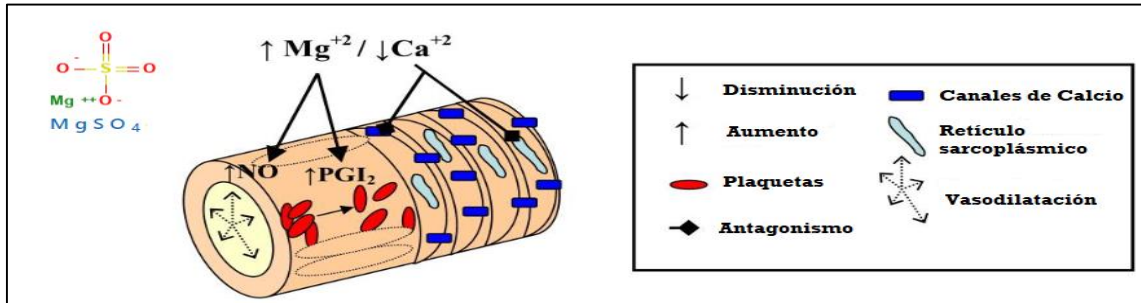


Figura 9-1: Mecanismo de la actividad vasodilatadora del sulfato de magnesio

Fuente: (Euser y Cipolla, 2009, p.1171).

Mecanismo de la actividad anticonvulsiva

Las convulsiones están condicionadas por la liberación elevada de neurotransmisores excitotóxicos, incluyendo los receptores de glutamato, las concentraciones elevadas de este receptor pueden activar el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que conlleva a una despolarización exagerada de las redes neuronales (Euser y Cipolla, 2009, pp.1173-1174). La actividad anticonvulsiva del sulfato de magnesio posiblemente puede relacionarse con su acción antagonista de los receptores (NMDA); al inhibir estos receptores se aumenta el umbral de convulsiones, limitando la acción del glutamato (Ver Figura 10-1), otra teoría relaciona la actividad anticonvulsiva del sulfato por el descenso de los niveles de la acetilcolina que lleva al bloqueo de la transmisión neuromuscular (Ministerio de Salud Pública, 2016, p. 38).

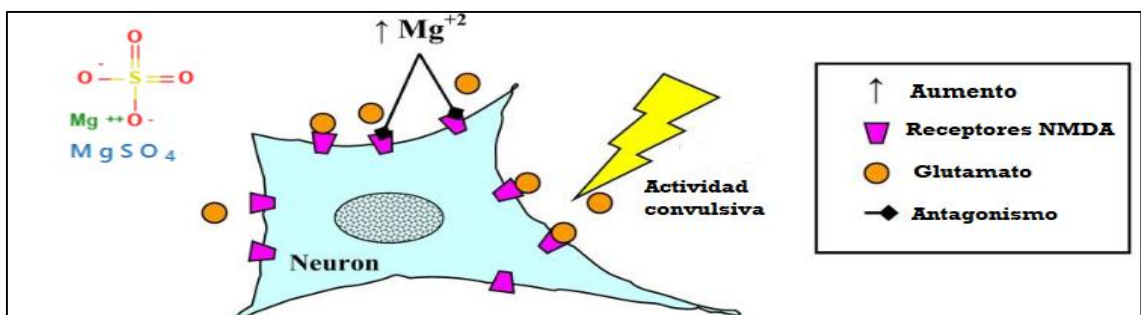


Figura 10-1: Mecanismo de la actividad anticonvulsiva del sulfato de magnesio

Fuente: (Euser y Cipolla, 2009, p.1173).

1.4.2.3. Farmacocinética

Tabla 6-1: Farmacocinética del sulfato de magnesio

FARMACOCINÉTICA DEL SULFATO DE MAGNESIO							
EFECTO		DISTRIBUCIÓN		METABOLISMO		OBSERVACIONES	
Parámetros		Parámetros		Parámetros		Parámetros	
Absorción:	No aplica	Unión a proteínas:	30-40% en la gestante	Vida media: (h)	4		Atraviesa la barrera placentaria, y se observa en la leche materna
Inicio: (h)	IV: inmediato IM: 1	Distribución extracelular: (%)	1-2	Excreción en orina: (%)	90	Distribución	No se distribuye a nivel de los eritrocitos
Duración: (h)	IV: 0,5					Excreción:	Únicamente por el riñón, proporcional a la filtración glomerular y concentración sérica
Tiempo de plasma máximo: (h)	IM: 3-4						La excreción de calcio, incrementa 4,5 veces durante la infusión de MgSO ₄

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.4.2.4. Interacciones

Tabla 7-1: Interacciones farmacológicas relacionadas con el sulfato de magnesio

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS RELACIONADAS CON EL SULFATO DE MAGNESIO				
GRUPO TERAPÉUTICO	TIPO DE INTERACCIÓN	MECANISMO	GRAVEDAD	MANEJO
Corticosteroide (Betametasona)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por pérdida significativa de electrolitos y potenciación del riesgo de hipopotasemia Retención de sodio y excreción de potasio	Moderada	Identificar los signos de hipopotasemia como debilidad muscular y fatiga
Anestésicos generales (Sevoflurano) Analgésicos opioides (Tramadol) Antimicóticos (Fluconazol) Antieméticos antagonistas de serotonina (Ondansetron)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por frecuencia cardíaca irregular debido al uso de laxantes y fármacos que prolongan el intervalo QT	Moderada	Controlar la dosis y duración del tratamiento Identificar signos y síntomas de FC irregular
BCC (Amlodipino y Nifedipino)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo para disminuir la PA y bloqueo neuromuscular	Moderada	Monitorizar el estado cardiovascular, neurológico y respiratorio
Diuréticos de techo alto (Furosemida)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo con efecto negativo por potenciación del efecto farmacológico de diuréticos	Moderada	Monitorizar la aparición de signos y síntomas de anomalías electrolíticas y deshidratación
Aminoesteroides (Rocuronio)	Farmacodinámica	Sinergismo positivo por prolongación de efectos de rocuronio	Moderada	Detectar el bloqueo excesivo a nivel neuromuscular

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.4.2.5. Valoración Farmacéutica

Tabla 8-1: Validación farmacéutica del sulfato de magnesio

VALIDACIÓN FARMACÉUTICA DEL SULFATO DE MAGNESIO						
DOSIS	DOSIS EFECTIVA		CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS		
	Mínima	Máxima 24h		Cardiovascular	Respiratorio	Otros
PESCS DC: 4g/h DM: 1g/h		40 g	Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal	Hipotensión Bradicardia	Depresión respiratoria	Oliguria Hiporreflexia
PECCS: DC: 6g/h DM: 2g/h			Derivados de la quinidina Taquicardia	Taquicardia Paro cardíaco (BAV)	Paro respiratorio	Hipotonía uterina

Fuente: (Moffat et al., 2011; Drugs.com, 2019; iDoctus Internacional, 2018; Medscape, 2019).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.5. Farmacoseguridad

La seguridad del paciente durante la terapia farmacológica estará enfocada hacia el uso correcto de los medicamentos y de las herramientas que conllevan hacia una práctica clínica que cumpla con todas sus necesidades; para verificar este cumplimiento es necesario el empleo de varias herramientas que solo pueden ser llevadas a cabo por parte del bioquímico farmacéutico, destacando los servicios de farmacovigilancia y seguimiento terapéutico que están enfocados en la optimización de resultados tanto para el paciente como para el sistema de salud mediante la eliminación de errores en la terapia (Amariles et al., 2011, pp. 20-25).

1.5.1. Farmacovigilancia

El servicio de farmacovigilancia se basa en el estudio de la seguridad de los medicamentos, empleando tareas relacionadas con la notificación, determinación, registro, valoración y prevención de las reacciones adversas relacionadas con medicamentos (RAM) entre otros riesgos relacionados con la medicación (Amariles et al., 2011, p. 26).

1.5.1.1. Objetivos de la farmacovigilancia

- Identificar y notificar la presencia de riesgos relacionados con la medicación incluyendo RAM, fallas terapéuticas (FT) y errores en la medicación (EM)
- Promover el uso racional de la medicación
- Optimizar el reporte de RAM
- Instituir un perfil en base a la seguridad de la medicación (Amariles et al., 2011, p. 26).

1.5.2. Seguimiento Farmacoterapéutico

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es empleado con la finalidad de maximizar el uso de los medicamentos mediante el control y monitoreo de un sinnúmero de parámetros tanto farmacológicos como metabólicos y fisiológicos relacionados con los problemas de salud del paciente, que permitirán al farmacéutico identificar la pertinencia del tratamiento empleado tanto

en aspectos relacionados con la necesidad, eficacia, eficiencia y seguridad del medicamento (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014, p. 5).

Todos los servicios relacionados con la farmacoseguridad deberán ser realizados en procesos de forma sucesiva, estructurada y documentada con la finalidad de optimizar su ejecución. En estos servicios se podrá realizar la determinación de todo tipo PRM, permitiendo la intervención del farmacéutico en cuanto a la prevención, identificación y solución de los posibles resultados negativos asociados a la medicación (RNM), su correcta ejecución permitirá obtener mejores resultados en el cumplimiento del objetivo terapéutico que optimizan la terapia farmacológica y la calidad de vida del paciente (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014, p. 5).

1.5.2.1. Objetivos del SFT

- Identificar, cautelar y solucionar los PRM manifestados, los RNM de posible aparición y las RAM tanto reales o potenciales que significan un riesgo durante la terapia farmacológica
- Potenciar el uso racional de la medicación
- Intervenir en la disminución de riesgos reales y potenciales mediante el control de la eficiencia, eficacia y seguridad de los fármacos
- Potenciar la terapia farmacológica para establecer cambios significativos en la calidad de vida del paciente
- Registrar todo el proceso de atención para la posterior verificación de efectos positivos o negativos identificados en el paciente (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014, p. 6).

1.5.2.2. Herramientas del SFT

La principal herramienta para la realización de un SFT es el método Dáder, que se caracteriza por su amplio uso en el seguimiento de todo tipo de paciente, permitiendo la identificación del estado de situación del paciente, la posterior identificación y valoración de posibles RNM además de la solución de los mismos, llevando a un nuevo estado de situación del paciente (Hernández et al., 2007, p. 28); sin embargo solo puede ser empleado en su totalidad en la especialidad de farmacia comunitaria, por lo que su empleo a nivel hospitalario requiere de ciertas modificaciones lo que conlleva a la aparición del método Workup, este método fue desarrollado por el instituto Peters de atención farmacéutica en el año 2004 con sus respectivas actualizaciones, englobando todos

los parámetros tanto clínicos como farmacológicos que son pertinentes para el seguimiento a pacientes hospitalizados además de obedecer los criterios establecidos en el tercer consenso de Granada (Ver Tabla 9-1) (Peters Institute of Pharmaceutical Care, 2004).

Tabla 9-1: Etapas del método Workup

MÉTODO WORKUP	
ETAPAS	ACTIVIDADES
Monitorización de parámetros clínicos del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de historias clínicas • Evaluación de parámetros de control en base a la enfermedad analizada
Identificación del estado de situación	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio individual de cada paciente, desde la identificación del motivo de consulta, hasta las pautas de medicación empleadas para la posible correlación con los RNM manifestados
Fase de estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de los RNM manifestados en el paciente • Análisis los posibles aspectos involucrados en la alteración de la seguridad o efectividad del medicamento.
Fase de evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación el problema en base a la necesidad, seguridad y efectividad del medicamento administrado, • Dar una posible explicación de aparición del RNM, empleando un enfoque diferencial cuantitativo y cualitativo
Fase de intervención farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el plan de actuación y el tipo de intervención farmacológica con el respectivo análisis de resultados

Fuente: (Peters Institute of Pharmaceutical Care, 2004)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)

1.6.1. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)

En el tercer consenso de Granada (2007), se establece una definición en base a la adición del término de RNM, estableciendo diferencias claras entre PRM y RNM; en donde los PRM se presentan como la consecuencia de un cambio en el estado de salud del paciente, mismo que se deriva del proceso de uso de medicamentos, es decir son considerados como elementos de proceso o causas asignables de aparición; en cambio los RNM son considerados como los resultados o efectos derivados del uso de medicamentos, es decir las consecuencias manifestadas en el paciente (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 14).

1.6.1.1. Factores asociados al desarrollo de PRMs

La aparición de PRM y RNM se relaciona con los eventos adversos a la medicación (EAM), o daños leves o graves ocasionados por el uso de medicamentos; estos eventos pueden ser prevenibles, es decir el daño ocurre por errores en la medicación o PRUM, y no prevenibles cuando el daño se manifiesta pese al empleo adecuado de la medicación, este daño sin error se considera como una reacción adversa al medicamento (RAM) (Amariles et al., 2011, p. 21).

Problemas relacionados con el uso de medicamentos

Al establecer a los PRM como las causas asignables de aparición de RNM, se destaca que los principales factores de aparición se relacionan con el tipo de uso realizado por el paciente y por alteraciones en la prescripción, dando origen a los PRUM o problemas relacionados con el uso de uso de medicamentos que provienen de los errores en la medicación (EM), es decir de los acontecimientos que son prevenibles en la farmacoterapia y que pueden desencadenar daños en el paciente o guiar al empleo incorrecto de la medicación ocasionados por alteraciones en el sistema de empleo de la medicación; estos acontecimientos están asociados con la práctica profesional farmacéutica incluyendo las fases de administración, control de calidad, disponibilidad, prescripción y dispensación que pueden o no causar un daño en el paciente (Ver Figura 11-1) (Amariles et al., 2011, pp. 20-21).

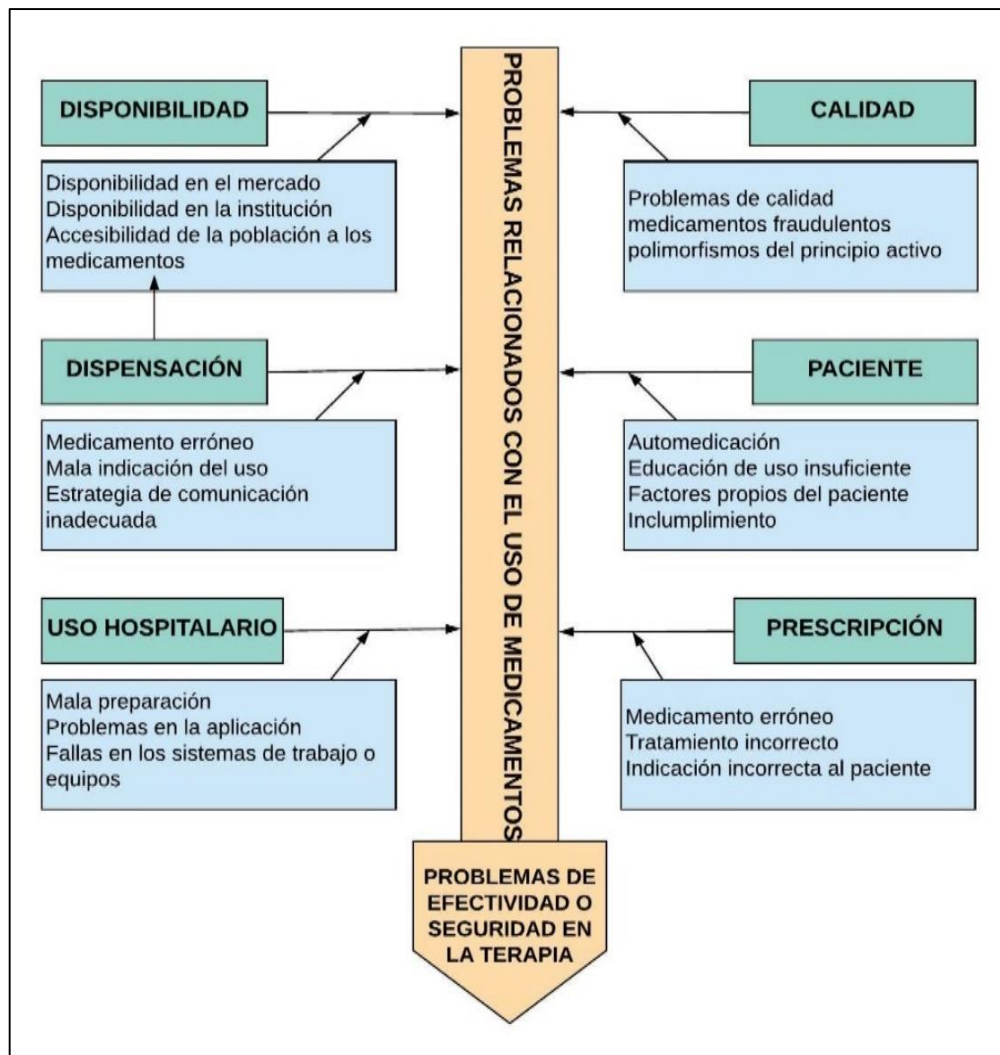


Figura 11-1: Problemas relacionados con el uso de medicamentos

Fuente: (Amariles et al., 2011, p. 21)

Reacciones adversas al medicamento

Las RAMs son respuestas ante un fármaco con consideración de perjudicial e involuntaria que se desencadena a una dosis normalmente empleada de un fármaco con finalidad terapéutica, su aparición no es predecible, pero puede estar condicionada a las características individuales del paciente como la edad, IMC, género, etnia, características fisiológicas, genéticas y fisiopatológicas por lo que se excluye la relación ante los fallos terapéuticos del principio activo y la ineffectividad del medicamento. Actualmente existe una amplia clasificación en base al tipo de RAMs manifestadas, estas se distribuirán acorde a la severidad de la reacción manifestada (Ver Tabla 10-1) (Amariles et al., 2011, p. 28).

Tabla 10-1: Clasificación de las RAMs

CLASIFICACIÓN DE LAS RAMS	
RAM	CARACTERÍSTICAS
Reacciones aumentadas o tipo A	Presentan una asociación farmacodinámica y dosis dependiente dentro del rango terapéutico del fármaco administrado Son predecibles y pueden ser eludidas a través de la individualización de dosis por lo que su efecto es de leve a moderado en el paciente
Reacciones bizarras o tipo B	Presentan una relación directa con respecto a las características del sistema inmune además de los mecanismos hipersensibilidad e idiosincrasia del paciente Son impredecibles por lo que no pueden ser eludidas llegando a ser muy graves para el paciente
Reacciones crónicas o tipo C	Su desencadenamiento se relaciona con la acumulación de fármaco en sangre, debido a la administración continua de dosis conocidas del fármaco involucrado
Reacciones diferidas o tipo D	Los resultados de la reacción se observan en un tiempo posterior a la administración del fármaco involucrado por lo que son poco frecuentes
Reacciones de fin de tratamiento o tipo E	Sus efectos se obtienen como efecto resultante de la suspensión abrupta de administración del fármaco involucrado, su aparición es poco frecuente
Reacciones de falla terapéutica o tipo F	Sus efectos se producen por la presencia de interacciones, siendo dosis dependientes de los fármacos involucrados

Fuente: (Amariles et al., 2011, pp. 29-32)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6.1.2. Principales Problemas relacionados a la medicación

Al establecer la relación entre causa y efecto para los PRM y RNM, se ha considerado los principales hallazgos tanto prevenibles como no prevenibles que destacan en el cumplimiento de esta relación, cabe mencionar que estos criterios cumplen con los fundamentos establecidos en el tercer consenso de Granada (Ver tabla 11-1).

Tabla 11-1: Principales problemas relacionados con la medicación

PRINCIPALES PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN	
PRM	CRITERIOS
Administración errónea de la medicación	Necesidad y seguridad
Preservación inadecuada	Efectividad y seguridad
Presencia de contraindicaciones Fármaco-fármaco o Fármaco-enfermedad	Seguridad
Administración inadecuada de dosis, pauta o duración	Necesidad, efectividad y seguridad
Duplicidad de dosis	Necesidad y seguridad

Fallas en la dispensación	Necesidad y seguridad
Fallas en la prescripción	Necesidad y seguridad
Incumplimiento terapéutico	Efectividad
Interacciones medicamentosas	Efectividad y seguridad
Reacciones adversas al medicamento	Efectividad y seguridad

Fuente: (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 15).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6.1.3. Evolución de los PRM a RNM

Los RNM al ser los resultados o efectos clínicos negativos no deben confundirse con los posibles problemas o fallas en el proceso de la medicación o PRM, es decir con el proceso que ocurre durante el uso de medicamentos. Los RNM se consideran como todo tipo de resultado que modifique la salud del paciente y que conlleve al incumplimiento del objetivo terapéutico en asociación al uso de medicamentos (Faus Dáder et al., 2008, p. 35).

Una sospecha de RNM presenta la situación donde un paciente se encuentra en riesgo potencial o real de padecer un problema de salud relacionado con el uso de medicamentos, debido a la existencia de PRM considerados como principales factores de riesgo de los RNM (Ver Figura 12-1) (Faus Dáder et al., 2008, p. 36).

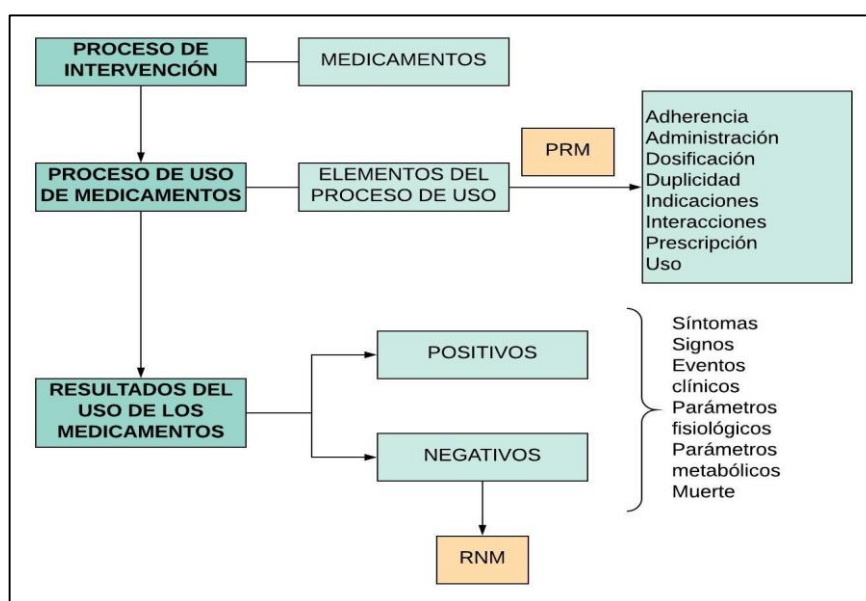


Figura 12-1: Relación entre PRM y RNM

Fuente: (Faus Dáder et al., 2008, p. 37)

1.6.1.4. Cadena de acontecimientos de los RNM

Los RNM son los efectos no deseados durante la terapia farmacológica, se originan a través de una serie de causas o PRM que conllevan al incumplimiento del objetivo terapéutico, además del desencadenamiento de consecuencias negativas a nivel del estado de salud del paciente (Ver Figura 13-1).

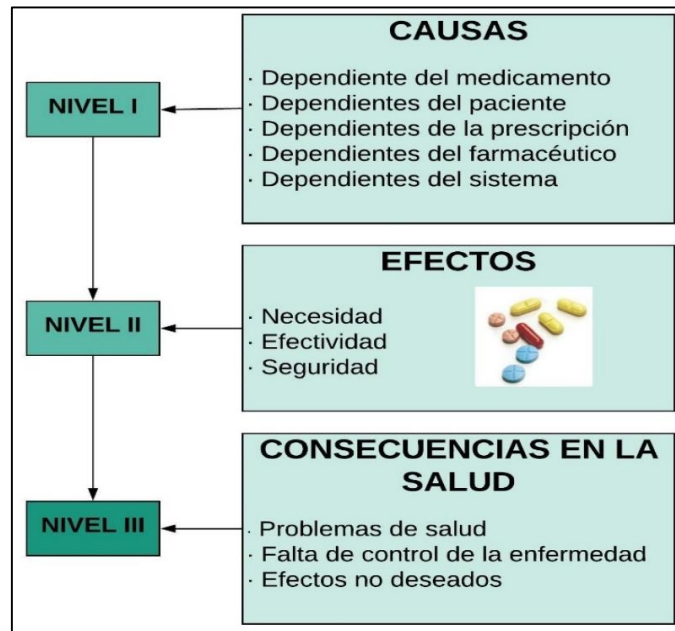


Figura 13-1: Cadena de acontecimientos de RNM

Fuente: (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2002, p. 178).

1.6.2. Clasificación de los resultados negativos asociados a la medicación

En el tercer consenso de Granada se determinó la clasificación de los RNM empleando criterios en base a los requisitos del medicamento para poder ser empleados, incluyendo las consideraciones asociadas con la necesidad, efectividad y seguridad (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 13).

La aparición del término RNM surgió a partir de la evolución de los PRM establecidos en el segundo consenso de granada, en donde se empleó una denominación numérica para la clasificación de los PRM considerados como los resultados clínicos negativos; sin embargo, en el tercer consenso de Granada esta definición fue tomada para la definición de RNM con el mantenimiento de la clasificación por criterios de necesidad, efectividad y seguridad, pero con la

eliminación de la denominación numérica, además del cambio de relación de consecuencia a asociación, permitiendo la eliminación de la relación causal directa (Hernández et al., 2007, p. 27). Sin embargo, para los fines investigativos se ha optado por mantener la denominación numérica para referirse a los RNM además de las consideraciones cuantitativas y no cuantitativas asociadas a las concentraciones de los fármacos involucrados (Ver Tabla 12-1).

1.6.2.1. Criterios asociados a la medicación

Necesidad: Existencia o manifestación de un problema de salud que justifique su administración.

Efectividad: Las dosis prescritas permiten alcanzar el objetivo terapéutico para el cual se inició el tratamiento.

Seguridad: Las dosis prescritas no deben producir interacciones ni agravar el problema de salud preexistente.

Tabla 12-1: Clasificación de los RNM, según el tercer consenso de Granada

CLASIFICACIÓN DE LOS RNM			
RNM	DENOMINACIÓN	TIPO	DEFINICIÓN
NECESIDAD	RNM 1	Problema de salud no tratado	El problema de salud (PDS) está asociado a no recibir la medicación que necesita.
	RNM 2	Efecto de un medicamento innecesario	El PDS está asociado a la administración de un medicamento que no necesita.
EFECTIVIDAD	RNM 3 No dosis dependiente	Inefectividad no cuantitativa	El PDS está asociado a un proceso de inefectividad no cuantitativa del fármaco involucrado.
	RNM 4 Inducción enzimática Dosis dependiente	Inefectividad cuantitativa	El PDS está asociado a un proceso de inefectividad cuantitativa del fármaco involucrado.
SEGURIDAD	RNM 5 No dosis dependiente	Inseguridad no cuantitativa	El PDS está asociado a un proceso de inseguridad no cuantitativa del fármaco involucrado.
	RNM 6 Inhibición enzimática Dosis dependiente	Inseguridad cuantitativa	El PDS está asociado a un proceso de inseguridad cuantitativa del fármaco

Fuente: (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 15).

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6.3. Resultados negativos asociados al Sulfato de Magnesio

El SFT y farmacovigilancia en la EHE especialmente en la PE, centrándose en la clasificación diagnóstica de la presencia o ausencia de criterios de severidad; la identificación de estos criterios es vital para la intervención oportuna del farmacéutico, permitiendo establecer juicios claros en base a la necesidad, efectividad y seguridad de la terapia farmacológica con el sulfato de magnesio. Otro aspecto a tomar en cuenta por parte del farmacéutico se basa en la identificación de interacciones medicamentosas y reacciones adversas asociadas al uso de fármacos antihipertensivos durante la terapia concomitante con anticonvulsivos como el sulfato de magnesio.

1.6.3.1. Necesidad

El mecanismo sedante, anticonvulsivo y vasodilatador del sulfato de magnesio justifica su empleo durante la PE y su indicación dependerá de los criterios de severidad manifestados, por lo que las dosis de carga y mantenimiento serán mayores en la PE con criterios de severidad en comparación a la PE sin criterios de severidad; de este criterio se deriva la importancia del control de la prescripción y las bombas de infusión tanto del medicamento sedante como de la hidratación requerida para cada uno de los casos en base a la manifestación de características clínicas propias de la enfermedad (Ver Figura 14-1).

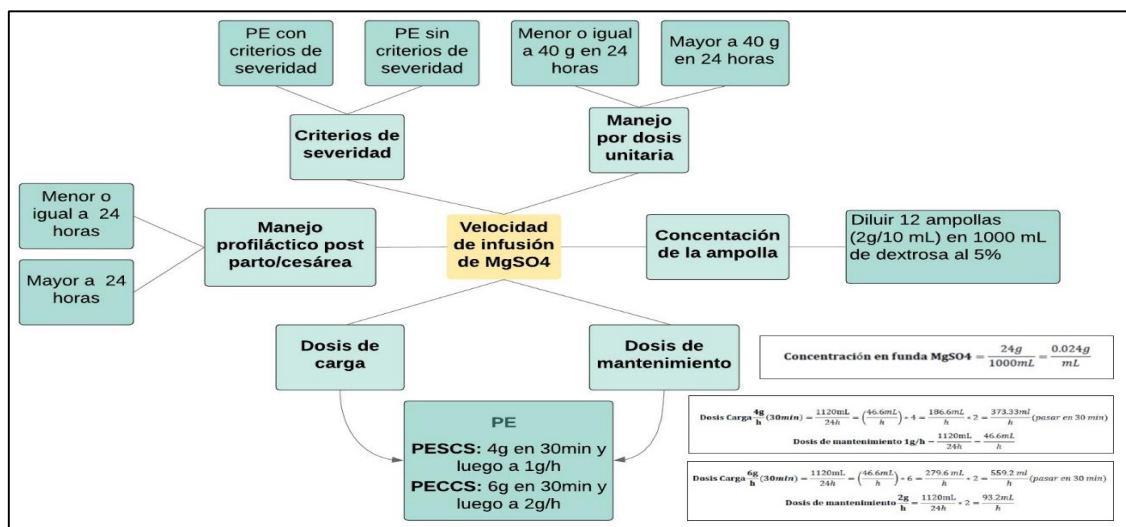


Figura 14-1: Velocidad de infusión del MgSO₄ en base a los criterios de severidad de la PE

Fuente: (Orna y Portilla, 2018, p. 12)

1.6.3.2. *Efectividad*

La efectividad del sulfato de magnesio en la PE se ve comprometida por sus múltiples acciones ejercidas, para el tratamiento de la enfermedad en cuestión solo las acciones relacionadas con la sedación con la de prevenir la eclampsia; la efectividad de esta acción se puede medir a través del control de las cifras tensionales dentro de los parámetros normales en el embarazo o postparto, además de la ausencia de parámetros clínicos relacionados con la severidad del caso a tratar. Otro factor relacionado con la inefectividad del fármaco se relaciona con la presencia de interacciones medicamentosas de tipo farmacocinética, en donde por alteración del metabolismo o inducción enzimática, la biodisponibilidad y la concentración plasmática se ven disminuidas, evitando que alcancen el rango terapéutico para la obtención del objetivo terapéutico (Fernández et al., 2010).

1.6.3.3. *Seguridad*

La seguridad del sulfato de magnesio dependerá del cumplimiento de dosis máximas establecidas para un período de 24 horas; en bases de datos, fichas técnicas y artículos de revisión se ha establecido que la dosis máxima para el sulfato de magnesio es de 40g /24h, este rango es importante al momento de realizar el SFT y en el control de la velocidad de infusión (Glowm, 2013; INFOMED, 2012; Epocrates, 2019). Si se toma como referencia el manejo de la PE con criterios de severidad cuya dosis de carga es de 6g/30 min, con un mantenimiento de 2g/h se obtendrá un total de 53g/24h, este valor representa un riesgo potencial para la aparición de efectos negativos en el paciente, en este aspecto es importante realizar una valoración de la magnesemia en sangre que permita valorar un ajuste de dosis o suspensión del medicamento.

La magnesemia es un parámetro crítico de control, con una valoración normal que va desde 1,6-2,6 mg/dL y con un rango terapéutico en la PE de 4,2-8,4 mg/dL, sin embargo, la aparición de RNM de mínimo riesgo puede estar vinculada a niveles dentro del rango terapéutico estimado, una magnesemia mayor a 8,4 mg/dL puede ser considerada como un criterio de intoxicación por MgSO₄ (Almun et al., 2004; Díaz et al., 2018; Hernández et al., 2018).

La intoxicación por sulfato de magnesio puede ocurrir por un manejo incorrecto de la dosis máxima en 24 horas o la dosis del postparto, los signos de mayor relevancia para la detección de intoxicación inician con el enrojecimiento del rostro o flushing, seguido de una alteración en el

lenguaje, somnolencia o disminución del reflejo osteotendinoso (ROT). En el SFT ante cualquier indicio de intoxicación o alteraciones relacionadas con el uso de medicamentos es importante realizar un control de todos los parámetros considerados como críticos durante la terapia (Ver Tabla 13-1).

Tabla 13-1: Parámetros críticos de control durante la administración de sulfato de magnesio

PARÁMETROS CRÍTICOS DE CONTROL DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO				
PERFIL EVALUADO	PARÁMETRO	VN	RELEVANCIA	INTERPRETACIÓN FARMACÉUTICA
SIGNOS VITALES/ REFLEJOS	PA	120/80 mm Hg	Señalizador de alteraciones hipertensivas	Criterio de diagnóstico: PCCS o PSCS
	FC	60-100	Señalizador de alteraciones en el esfuerzo cardiaco	Criterio de diagnóstico: Bradicardia o Taquicardia
	T°	35-37	Señalizador de infección y esfuerzo cardiaco	Criterio de control de posibles alteraciones
	Fr	>16	Relacionado al efecto sedante del MgSO ₄ , riesgo de hipoventilación	Criterio de intoxicación con MgSO ₄ , para suspensión
	SO ₂	92-100		
	ROTS	(1-2) /5	Valores >4 hiperreflexia; <4 hiporreflexia	Criterio de diagnóstico: PCCS Criterio de intoxicación con MgSO ₄
PERFIL HEPÁTICO	AST	0-40 UI/L	Valoración de la función hepática normal	Criterio de diagnóstico: PCCS y síndrome de HELLP
	ALT	0-40 UI/L		Valorar la administración de fármacos con efecto hepatotóxico
	BT	0,1-1,20		
	LDH	155-250	Evaluar la presencia de lesiones a nivel del órgano diana	Criterio de diagnóstico: PCCS y síndrome de HELLP
PERFIL RENAL	CREATININA	0,5-0,9 mg/dL	Valoración de la función renal y la asociación al riesgo de intoxicación	>1,1 mg/dL, criterio para ajuste de dosis de MgSO ₄ o suspensión en función a los niveles de Mg en sangre
	UREA	13-43 mg/dL	Valoración de la función renal	Criterio de diagnóstico: PCCS o PSCS
	AC. ÚRICO	2,4-5,9 mg/dL	Parámetros clínicos de diagnóstico	
	PT SUERO	6,6-8,7 g/dL		
	PT ORINA	0-20 mg/dL		
	DIURÉSIS	100 mL/h	Evaluar la eliminación del fármaco	Criterios de intoxicación y acumulación de MgSO ₄ Niveles comprendidos entre 30 y 50 mL/h, serán interpretados como criterios para discontinuar el medicamento

PERFIL HEMÁTICO	Hb	12,6-16,4 g/dL	Evaluar la presencia de alteraciones hemodinámicas	Criterio de diagnóstico: PCCS y síndrome de HELLP
	HT	38-48 %		
	PLAQUETAS	>150-450 * 10 ³	Evaluar trastornos en la coagulación	
	LEUCOCITOS	4,4-10,5*10 ⁹ /L	Evaluar la presencia de infecciones	Criterio de control de posibles alteraciones
PERFIL INFECCIOSO	PCR	0-5 mg/dL	Evaluar la presencia de infección e inflamación	Criterio de control de posibles alteraciones
CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO EN SANGRE	MAGNESEMIA	1,6-2,6 mg/dL	Evaluación de las concentraciones plasmáticas del MgSO ₄	Criterio de intoxicación, ajuste de dosis o suspensión del MgSO ₄
OTROS	K	1,6-2,6 mg/dL	Valoración de la función renal por eliminación o acumulación de electrolitos	Criterios de variación de la frecuencia cardíaca por aumento o disminución del gasto cardíaco
	Ca	1,12-1,32 mmol/L	Valoración de electrolitos	Criterio de eliminación excesiva de calcio por administración de MgSO ₄ , necesidad de administración de gluconato de calcio

Fuente: (Orna y Portilla, 2018, p. 14)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6.3.4. RNM asociados al uso de sulfato de magnesio

Los RNM asociados al uso de sulfato de magnesio presentan una relación directa con los problemas relacionados al uso de medicamentos, interacciones farmacológicas y a las reacciones adversas; en el SFT la identificación temprana de estos problemas puede evitar la manifestación de los RNM relacionados, facilitando en gran medida la terapia farmacológica y la obtención del objetivo terapéutico deseado.

PRUM

En este parámetro se tomará en cuenta a los problemas que se relacionen directamente con los procesos de uso del sulfato de magnesio en la cadena terapéutica por parte del equipo de salud (Ver Tabla 14-1).

Tabla 14-1: PRUM en relación al sulfato de magnesio

PRUM EN RELACIÓN AL SULFATO DE MAGNESIO			
PRUM	TIPO	RNM	DEFINICIÓN
Administración errónea de medicamentos	Administración de nefrotóxicos	RNM 6	Alteración del perfil renal con administración de fármacos con características nefrotóxicas.
	Administración de hepatotóxicos	RNM 6	Alteración del perfil hepático con administración de fármacos con características hepatotóxicas.
Dosis-pauta y/o duración inadecuada	Sobredosificación	RNM 6	Administración mayor a 40 g de MgSO ₄ en 24 horas.
	Error en la dosis de carga	RNM 1	Administración de una dosis inicial mayor o menor a la requerida en base al diagnóstico.
	Error en la dosis de mantenimiento	RNM 1 RNM 2	Administración de una dosis de mantenimiento mayor o menor a la requerida en base al diagnóstico.
Errores en la prescripción	Indicación de Dextrosa	RNM 1	Omisión de la prescripción en base al tipo de diluyente a emplear.
	Indicación de MgSO ₄	RNM 1	Error en las indicaciones del plan de actuación
	Error de dosificación	RNM 1	Indicación errónea de la presentación y dosis de determinado fármaco

Incumplimiento	Indicaciones del prescriptor	RNM 1	Presencia de una indicación diferente a la realizada
Otros	Falta de control de PA	RNM 4	Inefectividad de las acciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos o MgSO ₄ .
	Interacción fármaco-enfermedad	RNM 6	Administración de un fármaco en presencia de una enfermedad contraindicada

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas (IF) ocurren cuando la acción de un fármaco es modificada por la manifestación de otro, especialmente en la terapia conjunta o en pacientes polimedicados representando un riesgo potencial en la terapia (Pereira et al., 2013, p. 1). En base a los mecanismos involucrados la IF se pueden dividir en dos grupos principales:

Interacciones farmacodinámicas: Ocurren cuando la acción de un fármaco se ve alterada por otro en el órgano o receptor sobre el cual actúa; en la terapia antihipertensiva de la EHE, principalmente se manifestarán por fenómenos de sinergismo ya sea de tipo positivo con efectos positivos o negativos o de tipo negativo por antagonismo (Ver Figura 15-1).

Interacciones farmacocinéticas: Ocurren por afección a los procesos farmacocinéticos o ADME: absorción, distribución, metabolismo y eliminación-excreción; en la terapia antihipertensiva de la EHE las principales IF están relacionadas con el metabolismo hepático del sistema P450, ya sean por fenómenos de inducción (disminución del efecto, de la biodisponibilidad y de las concentraciones plasmáticas) o de inhibición (prolongación del efecto e incremento de las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos), dando origen a RNM relacionados con la efectividad y seguridad o RNM 4 y RNM 6 (Ver Figura 15-1) (Fernández et al., 2010, p. 2).

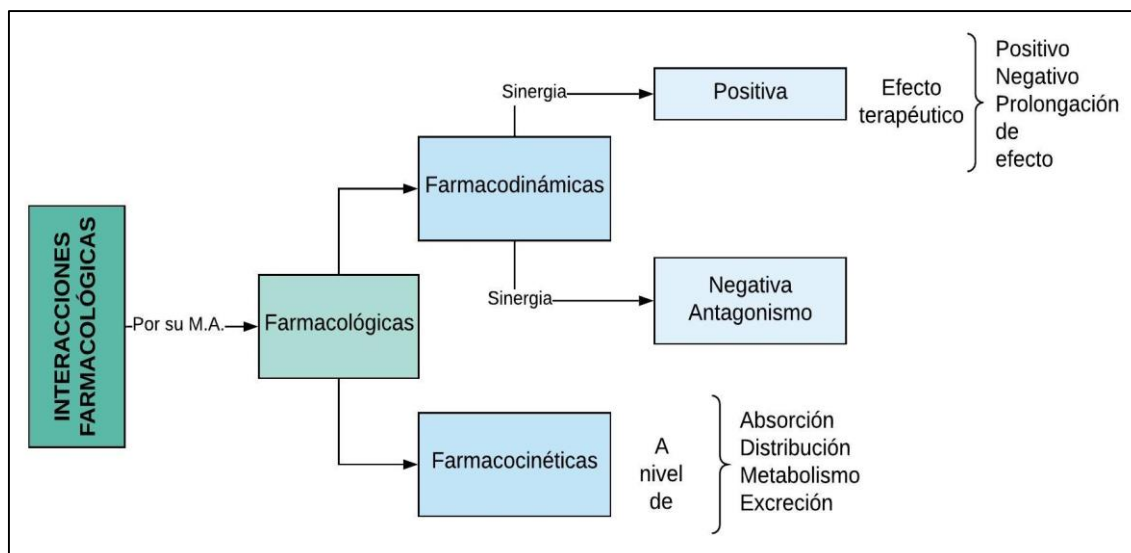


Figura 15-1: Clasificación de las interacciones farmacológicas por el mecanismo de acción

Fuente: (Pereira et al., 2013)

RAM

Las RAMs al ser una respuesta perjudicial del fármaco a una dosis normalmente usada con fines terapéuticos, representa un problema de seguridad de administración y a la vez puede originar RNM de seguridad cuantitativa, la denominación empleada para este tipo de manifestación será de RNM 6; en relación con el sulfato de magnesio las RAMs evaluadas obedecerán a lo estipulado en la guía práctica clínica de trastornos hipertensivos del embarazo (Ver Tabla 15-1).

Tabla 15-1: RAMs en relación al sulfato de magnesio

RAMs EN RELACIÓN AL SULFATO DE MAGNESIO	
RAM	DEFINICIÓN
Hipotensión	Manifestación de cifras tensionales por debajo del rango de 100/60 en el embarazo
Hiporreflexia	Reflejo osteotendinoso igual a cero
Depresión respiratoria	Rango de respiraciones por minuto o frecuencia respiratoria por debajo de 16, como indicativo de intoxicación con MgSO ₄
Bradycardia	Frecuencia cardíaca menor a 60
Taquicardia	Frecuencia cardíaca mayor a 100

Fuente: (Ministerio de Salud Pública, 2016, p. 40)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

1.6.4. Evaluación de la gravedad de los RNM

La evaluación de gravedad de los RNM manifestados se realizará a partir de la detección de interacciones medicamentosas, posteriormente con el empleo de bases de datos se estimará el tipo de riesgo para el paciente; clasificando su gravedad en:

Leves: Todo tipo de reacción o resultado que representa menor importancia clínica y no requiere de tratamiento hospitalario.

Moderadas: Resultados que en base a sus modificaciones clínicas requieren de ciertas modificaciones en la farmacoterapia, ya sea con un ajuste de dosis o modificación de las pautas de medicación y no siempre requerirán la suspensión del fármaco.

Severas: Resultados que pueden presentar consecuencias permanentes en el paciente como discapacidad o inclusive ser mortales, este tipo de reacción es rara y su tratamiento consistirá en la suspensión del fármaco y evaluación del tratamiento a seguir para contrarrestar sus efectos.

Letales: Los resultados manifestados causan directa o indirectamente la muerte del paciente (Smith, 2016, pp. 2).

1.6.5. Evaluación de la probabilidad de ocurrencia de las RAMs

La probabilidad de ocurrencia de RAM se realiza mediante el uso de herramientas prácticas o algoritmos de decisión que cumplan con las necesidades del investigador, obteniendo una breve aproximación en relación a la probabilidad de que la aparición de la reacción haya sido ocasionada por la administración del fármaco sospechoso. Para establecer esta relación es necesario que se cumplan algunos de los principios de causalidad como:

- Que la RAM presente una secuencia temporal justificable post administración del medicamento.
- Que existan reportes previos de la RAM analizada o que exista evidencia para relacionar la manifestación con el mecanismo farmacológico.
- Que la RAM se manifieste por una nueva administración del medicamento.
- Que la RAM no presente asociación a otro medicamento o a las manifestaciones de la enfermedad (Amariles et al., 2011, pp. 42-43).

Tomando en cuenta la finalidad de la presente investigación se empleará el algoritmo de Naranjo, estableciendo las probabilidades de definida, probable, posible y dudosa para las RAMs estudiadas (Ver Figura 16-1)

	ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	NO SABE
1	¿Existen informes previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2	El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
3	La reacción adversa ¿mejoró al interrumpir el tratamiento, o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
5	¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	+1	0
7	¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
8	¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
9	¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
10	¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
	TOTAL			
	RAM Definitiva: PUNTUACIÓN >9 RAM Probable: PUNTUACIÓN 5-8 RAM Posible: PUNTUACIÓN 1-4 RAM Dudosa: PUNTUACIÓN < 0			

Figura 16-1: Algoritmo de Naranjo

Fuente: (Amariles et al., 2011, p. 44)

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de investigación

- **Por el paradigma:** Cuantitativa
- **Por el objetivo:** Aplicada
- **Por el nivel de profundización en el objeto estudio:** Descriptiva
- **Por la distribución del tiempo de estudio:** Transversal
- **Según la manipulación de variables:** No experimental
- **Según el tipo de inferencia:** Deductiva-inductiva

2.2. Diseño de la investigación

No experimental, debido a que durante la realización del estudio no se manipuló las variables, el investigador participó de forma directa con los sujetos de estudio y con la documentación pertinente.

2.3. Localización del Estudio

El trabajo de Titulación se realizó en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora ubicado en la Av. Gran Colombia N14-66 y Luis Sodiro en la ciudad de Quito provincia de Pichincha, en donde se analizó las historias clínicas, resultados de laboratorio clínico, perfil de seguimiento farmacoterapéutico, formato Kardex y el formato de reconciliación de medicamentos.

2.4. Población de estudio

Pacientes embarazadas con diagnóstico positivo de preeclampsia- eclampsia, hospitalizadas en el HGOIA con previa aceptación y consentimiento informado.

2.5. Tamaño de muestra

Se trabajó con 92 pacientes de la población señalada.

2.6. Método de muestreo

Muestreo no probabilístico y no aleatorio, es decir se empleó el muestreo por conveniencia.

2.7. Selección de la muestra

El método de muestreo se realizó en base al cumplimiento de los siguientes criterios:

2.7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas con diagnóstico positivo de preeclampsia- eclampsia
- Pacientes embarazadas que acepten los términos estipulados en el consentimiento informado.

2.7.2. Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas con diagnóstico negativo de preeclampsia- eclampsia.
- Pacientes embarazadas que presenten el tratamiento farmacológico con sulfato de magnesio por neuroprotección
- Pacientes embarazadas que rechacen la propuesta e impidan la obtención del consentimiento requerido.

2.8. Materiales, Equipos y Reactivos

Tabla 1-2: Materiales, equipos y reactivos

MATERIALES		
Material para la recolección de datos	Material para la evaluación preliminar	Material de protección
<ul style="list-style-type: none"> • Historias clínicas • Resultados de laboratorio clínico • Perfil de seguimiento Farmacoterapéutico modificado • Consentimiento informado • Formato Kardex • Formato de reconciliación de medicamentos • Normas del Ministerio de Salud Pública • Copias del formulario de recopilación de datos 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de evaluación de PRMs • Perfil de evaluación de PRUM-RNM • Perfil de evaluación de RAMs 	<ul style="list-style-type: none"> • Uniforme de manejo hospitalario, antifluidos
EQUIPOS		REACTIVOS
Evaluación preliminar y final		<ul style="list-style-type: none"> • El presente proyecto de investigación no requirió el uso de reactivos, pues no existió manipulación de las muestras.
<ul style="list-style-type: none"> • Computador • Impresora 		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

2.9. Recolección de datos

La recolección de datos fue llevada a cabo en un período de 3 meses consecutivos en un horario de 14:00 pm a 19:00 pm, en el área de hospitalización del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en las salas de patología, tercero general y UTIM (Unidad de Terapia Intensiva Materna); en cada una las salas se contó con la ayuda del personal de salud para la identificación de las posibles participantes en la investigación, una vez seleccionadas las pacientes se procedió con entrevistas para solicitar el consentimiento informado y posterior verificación de los perfiles e historias clínicas. En el período de investigación se observó un total de 106 pacientes que presentaron una terapia farmacológica relacionada con el Sulfato de magnesio, de las cuales 92 cumplieron con los criterios de inclusión. Obtenida la información sobre los datos del ingreso y el perfil farmacoterapéutico se empleó el SFT con el método Workup y se analizó desde el estado de situación actual de la paciente hasta la identificación de los posibles PRM y RNM asociados a

la terapia, además se contó con el acceso a bases de datos como Drugs, iDoctus y Medscape para la identificación de interacciones medicamentosas y evaluación de la gravedad; para el análisis de probabilidad de ocurrencia se empleó el algoritmo de Naranjo, permitiendo así realizar el análisis de los problemas relacionados con el uso de medicamentos, reacciones adversas a la medicación y posterior verificación de resultados negativos asociados al uso del sulfato de magnesio.

2.10. Socialización del proyecto de investigación en el HGOIA

Para la socialización del proyecto de investigación en base a los requisitos sugeridos por el comité de docencia e investigación, se presentó un ejemplar de la investigación culminada, además de la socialización de los principales resultados identificados al personal de farmacia, para el establecimiento de nuevas estrategias del ejercicio profesional que disminuyan en gran medida la manifestación de los PRM y RNM.

2.11. Análisis de problemas relacionados con la medicación

2.11.1. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con preeclampsia

Método: Workup

Técnica:

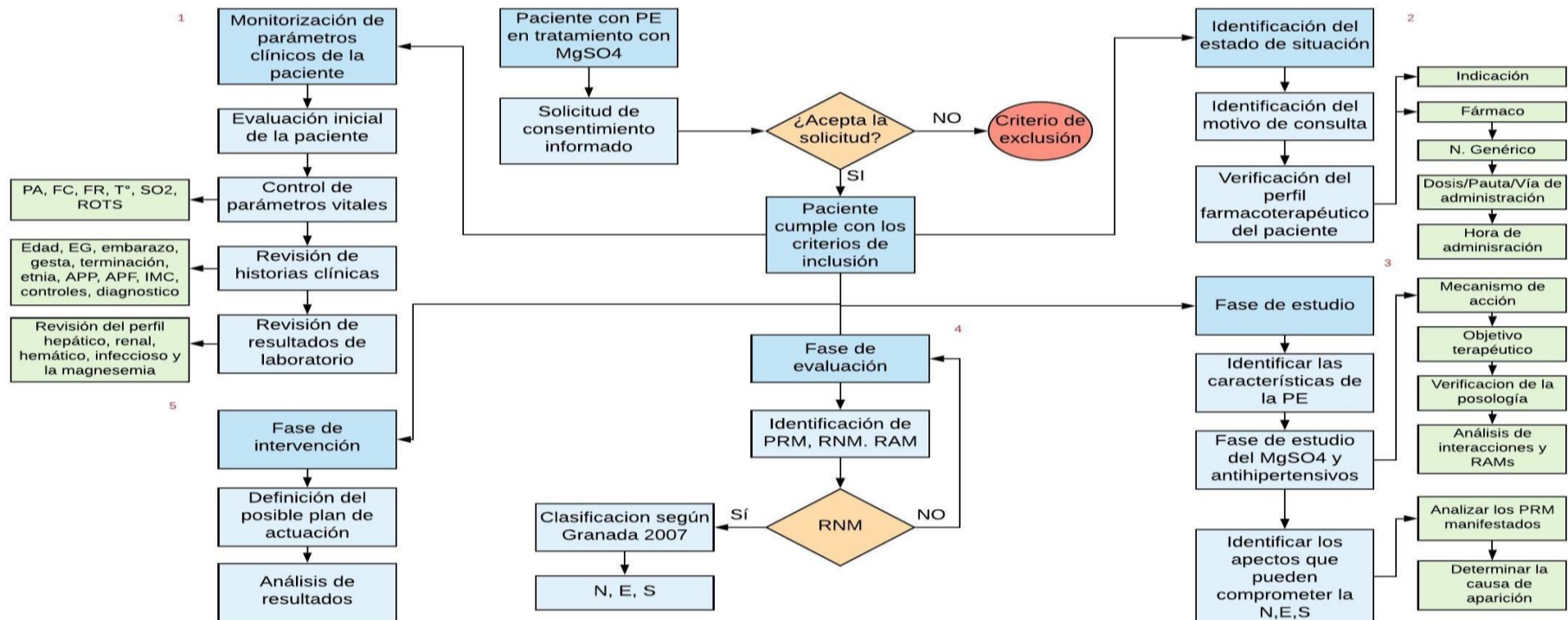


Gráfico 1-2: Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con PE

Fuente: (Peters Institute of Pharmaceutical Care, 2004)

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

2.12. Procedimientos para garantizar las consideraciones éticas

2.12.1. Confidencialidad

El proyecto necesitó la manipulación de información personal, así como el acceso a todo tipo de documentación relevante al estado de situación actual de cada una de las pacientes que acepten la realización del estudio. Por este motivo se garantizó la confidencialidad total de los datos a ser empleados; existiendo un compromiso por parte de la investigadora con el empleo de la información personal de la paciente, en base a las normas de ética y moral que exige la institución. Garantizando así la correcta realización del proceso, se procedió a firmar el acta de confidencialidad (Anexo D).

2.12.2. Anonimización de datos

La ejecución del siguiente proyecto de investigación se realizó en la modalidad de trabajo de titulación para la obtención del título de Bioquímica Farmacéutica por parte de la investigadora proponente, como se requiere la publicación de los resultados obtenidos (previa autorización de la institución) y como principal responsable del siguiente proyecto, es de vital importancia el establecimiento de un amplio compromiso con la institución el mantener la anonimización de los datos empleados, incluyendo el hecho de no revelar los datos personales de los pacientes participantes; en este hecho se incluye todo tipo de información personal del paciente participante, como los nombres, apellidos, número de historias clínicas o cualquier otro dato que puede ser empleado para identificar a la madre que presente un diagnóstico positivo de preeclampsia y que cumpla con los requisitos del estudio (Anexo E).

2.12.3. Uso exclusivo de información para esta investigación

La información obtenida en el transcurso de la investigación fue de uso exclusivo por parte de la investigadora y del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. Todos los datos involucrados en el estudio, fueron considerados como una fuente de información con fines académicos.

El manejo de la información fue llevado a cabo bajo las exigencias a nivel ético y moral de la institución; asegurando que la misma no fue empleada sin consentimiento del HGOIA y solo la

investigadora tuvo acceso a la misma, motivo por el cual se redactó la Declaración de uso exclusivo de datos para la investigación (Anexo F).

2.12.4. Consentimiento informado

Al existir una interacción directa con el grupo de estudio, para la evaluación de los resultados luego de la administración del sulfato de magnesio, se procedió a emplear el consentimiento informado para dar a conocer los datos relevantes del estudio.

El consentimiento informado otorga toda la información relevante sobre el estudio, con la finalidad que la paciente este consciente del proceso realizado; una vez firmado y aceptado la investigadora presentó la autorización para acceder a toda la información relevante para la investigación (Anexo G).

2.13. Análisis estadístico

El análisis estadístico empleando para la evaluación de los parámetros cuantitativos y cualitativos del perfil de seguimiento farmacoterapéutico fue llevado a cabo a partir de la evaluación general de todos los parámetros de interés y con la posterior elaboración de la base de datos mediante la organización de la información, agrupación de variables, clasificación y tabulación de las variables en Microsoft Office Excel 2016 obteniéndose los rangos y las frecuencias de las características cualitativas o factores de riesgo de las pacientes y de los RNM analizados. También se empleó el programa estadístico SPSS versión 25 para la ejecución de diversas pruebas, se empleó el Modelo de Regresión Logística binaria para establecer la relación de los FR y la aparición de PE con criterios de severidad y el Test de CHI Cuadrado $X^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$ para establecer la asociación entre los EM y las RAMs manifestadas, adicionalmente se calculó el Odds ratio para estudios prospectivos (Presenta el efecto/ausencia del efecto) $OR = (a/b)/(c/d)$ y el riesgo relativo $RR = (a/a + b)/(c/c + d)$. El empleo de algoritmos de clasificación presentados en iDoctus, Drugs y Medscape con fuentes de información procedentes de Cerner Multum. IBM Watson Midromedex y Wolters, permitió realizar la determinación de la estadística descriptiva e identificación del riesgo de las IF manifestadas.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1. Parámetros cualitativos

3.1.1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de Preeclampsia

Tabla 1-3: Factores de riesgo asociados al desarrollo de Preeclampsia

FACTORES DE RIESGO		
EDAD, IMC, CONTROLES, EDAD GESTACIONAL		
Parámetro	Media	Desv. Estándar
Edad	27,43	(± 7,520)
IMC	28,21	(± 6,767)
Controles	6,67	(± 2,867)
Edad gestacional	35,663	(± 4,1156)
GESTA		
Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Nulípara	41	44,6 %
Multigesta (1)	2	2,2 %
Multigesta (2)	26	28,3 %
Multigesta (3)	9	9,8 %
Multigesta (4)	11	12,0 %
Multigesta (5)	3	3,3 %
Total	92	100,0 %
TERMINACIÓN		
Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	61	66,3 %
Normal	28	30,4 %
Alta	3	3,3 %
Total	92	100 %
ETNIA		
Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Mestiza	63	68,5 %
Mulata	6	6,5 %
Negra	7	7,6 %
Indígena	16	17,4 %
Total	92	100,0 %
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES		
Parámetro	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	65	70,7 %
Diabetes gestacional	1	1,1 %
Preeclampsia	4	4,3 %
Hipertensión	1	1,1 %
Hipertensión arterial crónica	7	7,6 %
Hipertensión gestacional	13	14,1 %
Hipotensión	1	1,1 %
Total	92	100,0 %

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES			
Parámetro		Frecuencia	Porcentaje
Preeclampsia		4	7,1 %
Hipertensión		25	44,6 %
Hipertensión arterial crónica		6	10,7 %
Diabetes		18	32,2 %
Diabetes		2	3,6 %
Cáncer de mama		1	1,8 %
Convulsiones		56	100 %
Total			

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES CUANTIFICADOS			
Parámetro		Frecuencia	Porcentaje
Ninguno		49	53,3 %
Presencia de antecedente	1	30	32,6 %
Presencia de antecedentes	2	13	14,1 %
Total		92	100,0

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

El estudio se realizó con la participación de 92 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos; el SFT se llevó a cabo mediante el monitoreo del perfil de evaluación de PRMs, en primera instancia se revisó los datos personales y familiares de las participantes para el establecimiento de los posibles factores de riesgo de mayor relevancia en el desencadenamiento de la PE. En la Tabla 1-3 se observa el control de los parámetros descriptivos del estudio, en donde se encontró que la edad de las participantes estuvo comprendida entre 15 y 44 años con una edad gestacional de 26 a 41 semanas, se estableció los límites de control del IMC comprendidos entre 16 para bajo peso y 48 para obesidad tipo 3 con un rango de controles prenatales de 1 a 16 realizados durante la gestación. En el control de gesta se encontró que la multiparidad se presentó en el 56,4% de las participantes que presentaron de 1 hasta 5 gestas previas a la gestación actual, la nuliparidad representó el 44,6%. En el control de la terminación de la gesta actual se identificó que el 63,3% presentó terminación por cesárea, el 30,4% terminación normal y solo el 3,3% no llegó a la terminación a causa de la edad gestacional y control de la enfermedad. El control de etnia reflejó que 68,5% de las participantes fue mestiza, el 17,4% indígena, el 7,6% negra y el 6,5% mulata. Los antecedentes patológicos personales identificados fueron: hipertensión gestacional (14,1%), hipertensión arterial crónica (7,6%), preeclampsia (4,3%) y diabetes gestacional, hipertensión, hipotensión (1,1% c/u); el 70,7% no presentó ningún antecedente. Los antecedentes familiares fueron: hipertensión (44,6%), diabetes (32,2%), hipertensión arterial crónica (10,7), preeclampsia (7,1), cáncer de mama (3,6%), convulsiones (1,8%); destacándose un 53,3% de pacientes sin antecedentes, el 32,6% presentó un antecedente, mientras que el 14,1% dos antecedentes.

3.1.2. Diagnóstico y complicaciones en la EHE

Tabla 2-3: Diagnóstico de las pacientes evaluadas

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión gestacional	13	14%
HTA gestacional y PE leve	8	62%
HTA gestacional y PE severa	5	38%
Preeclampsia con criterios de severidad	30	33%
Eclampsia	2	7%
Preeclampsia sin criterios de severidad	32	35%
Preeclampsia con criterios de severidad HTA	5	5%
Puerperio	4	4%
Preeclampsia sin criterios de severidad HTA Puerperio	8	9%
Preeclampsia sobreañadida con criterios de severidad	92	100%
Total		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

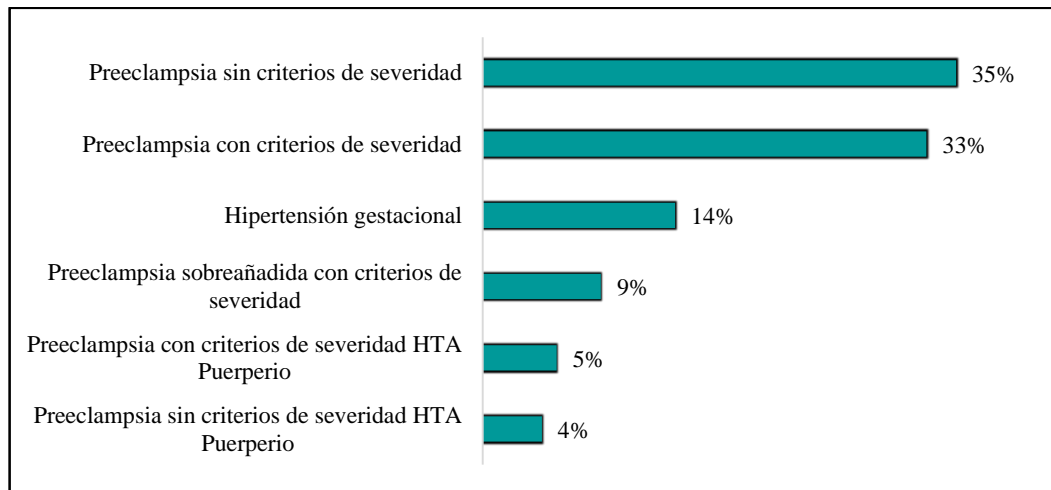


Gráfico 1-3: Distribución del diagnóstico de las pacientes con PE en terapia con MgSO₄

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

El colegio americano de obstetras y ginecólogos (2013, p. 14) estableció 4 categorías de clasificación para la EHE, además de los parámetros a considerar en el diagnóstico de PE en base a los criterios de severidad, adicionalmente en este aspecto se toma en cuenta la aparición de la enfermedad en la etapa gestacional, parto o puerperio. En el Gráfico 1-3 se puede identificar la distribución porcentual en base al tipo de EHE presentada en las pacientes con diagnóstico positivo de PE y que presentan manejo farmacológico con sulfato de magnesio, se encontró que, de las 92 pacientes con PE el diagnóstico de predominio fue la PE sin criterios de severidad con el 35%, seguido de la PE con criterios de severidad con el 33%, esta última con un 7% de evolución a eclampsia. El 14% de las participantes presentó un diagnóstico previo de hipertensión gestacional, de esta parte de la población el 62% presentó PE superpuesta sin criterios de

severidad y el 38% PE con criterios de severidad. La hipertensión arterial crónica con PE sobreañadida se manifestó en el 9% de la población, adicionalmente en el primer y tercer día del puerperio se diagnosticaron casos de PE sin criterios de severidad (4%) y PE con criterios de severidad (5%). En el compendio estadístico del INEC (2016, p. 91) se estableció que el 29,23% de factores de mortalidad materna están representados por las alteraciones obstétricas directas, destacando la preeclampsia (73,68%), hipertensión gestacional (9,02%) y la hipertensión preexistente (2,26%), identificando así las altas tasas de incidencia y prevalencia de PE, además del riesgo materno-fetal que representa.

Tabla 3-3: Complicaciones diagnósticas en las pacientes evaluadas

Complicaciones diagnósticas	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome de HELLP completo	6	6%
Síndrome de HELLP incompleto	8	8%
Diabetes gestacional	2	2%
Eclampsia	2	2%
Restricción del crecimiento intrauterino	6	6%
Parto pretérmino	42	44%
Amenaza de parto pretérmino	3	3%
Ruptura prematura de membranas	2	2%
Edema agudo de pulmón	1	1%
Choque hipovolémico	3	3%
Hidrometrosis fetal	1	1%
Compromiso bienestar fetal	2	2%
Nefropatía	1	1%
Polihidramnios	1	1%
Insuficiencia venosa vulvar	1	1%
Hipotonía uterina	14	15%
Total	95	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

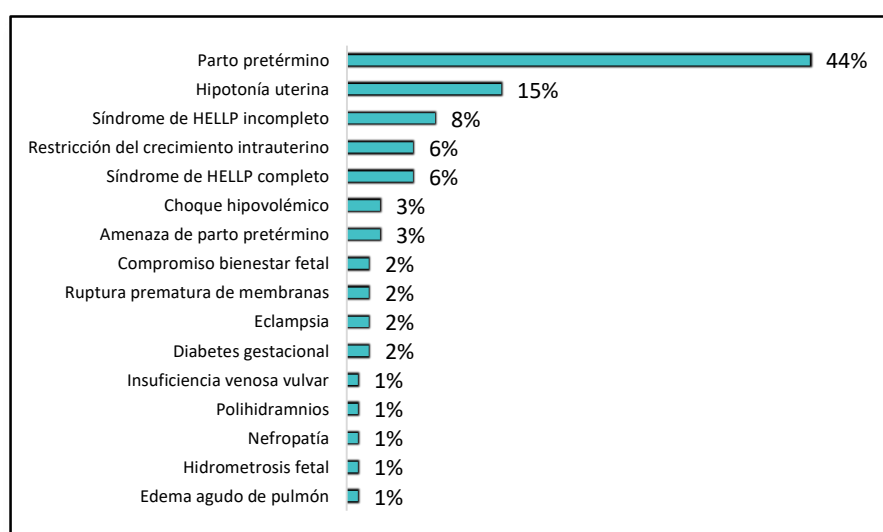


Gráfico 2-3: Complicaciones de las pacientes con PE en terapia con MgSO₄

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

Las complicaciones obstétricas presentan una estrecha relación con las características fisiopatológicas de la enfermedad y con los resultados negativos de la medicación asociada; provocando de forma directa o indirecta fallas en la terapia farmacológica, además de generar un riesgo potencial para el paciente (Caballero et al., 2011, p. 453). En el Gráfico 2-3 se puede identificar la distribución porcentual en base a las complicaciones de nueva aparición en el diagnóstico de las participantes, donde se encontró que la complicación que predominó fue el parto pretérmino (44%), seguido de la hipotonía uterina (15%). El síndrome de HELLP se presentó en su estado completo (8%) e incompleto (6%), además se identificó otro tipo de complicaciones como la restricción del crecimiento intrauterino (6%), choque hipovolémico y amenaza de parto pretérmino (3% c/u); eclampsia, compromiso del bienestar fetal, ruptura prematura de membranas y diabetes gestacional (2% c/u); insuficiencia venosa vulvar, polihidramnios, nefropatía, hidrometrosis fetal y edema agudo de pulmón (1% c/u).

3.2. Parámetros cuantitativos

3.2.1. Resultados negativos asociados a la medicación

Tabla 4-3: PRM asociados al sulfato de magnesio

PRM	Frecuencia	Porcentaje
Contraindicaciones	5	1%
Interacciones farmacológicas	224	44%
RAM	176	35%
PRUM	102	20%
Total	507	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

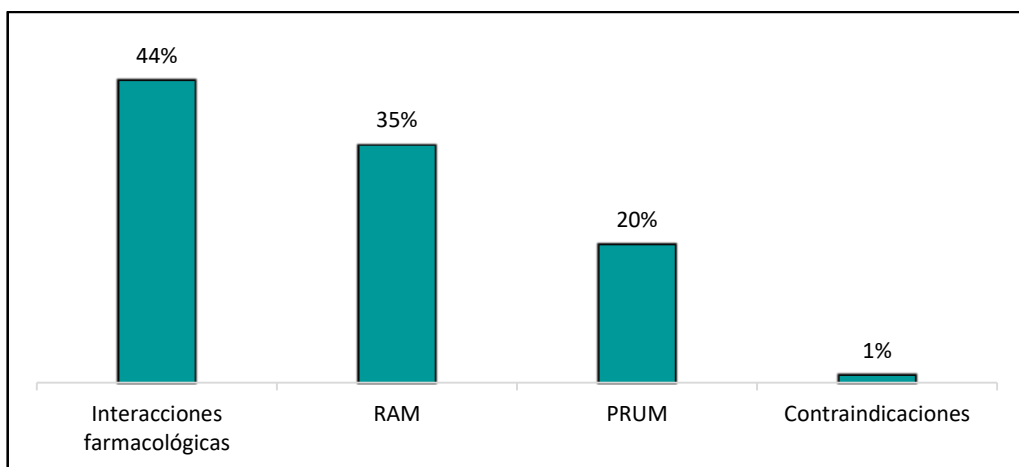


Gráfico 3-3: Distribución en porcentaje de los PRM asociados al sulfato de magnesio

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

El tercer consenso de Granada estableció los criterios de clasificación entre PRM o elementos de proceso y los RNM o efectos derivados del uso de medicamento, estos criterios permiten diferenciar entre las causas asignables de aparición y sus efectos resultantes (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 14). En el Gráfico 3-3 se puede identificar la clasificación de los elementos de proceso asociados a la posible aparición de RNM; se encontró un total de 507 PRM o errores en la medicación catalogados con un riesgo potencial a convertirse en RNM, estos resultados están ocasionados principalmente por las interacciones farmacológicas (44%), en segundo lugar, por la presencia de RAM (35%), seguido por los PRUM (20%) y finalmente por las contraindicaciones (1%). Es difícil realizar una comparación con otros estudios pues las definiciones y clasificaciones de PRM y RNM no han sido estandarizadas a nivel internacional para los sistemas de salud, además el empleo de criterios específicos según el tipo de estudio y el tamaño muestral empleado impide realizar una comparación con estudios previos, sin embargo se ha tomado como referencia 2 investigaciones que presentan similitud con los resultados identificados, Ferrández et al. (2019, p. 363) en sus investigaciones sobre los problemas relacionados con la medicación a nivel hospitalario y con una población de 44870 pacientes hospitalizados en diferentes áreas de atención, identificó un total de 4577 PRM y las principales alteraciones se centraban en los PRUM relacionados con la prescripción con el 18,1%, las interacciones farmacológicas con el 13,3% y los problemas relacionados con el ajuste de dosis debido a alteraciones renales o hepáticas representaban el 11,5%. Otro estudio realizado por Machado et al. (2013, p. 267) en una población de 96, al igual que el grupo de investigación de Fernández, identificaron que los EM más frecuentes fueron los PRUM relacionados a la prescripción de los medicamentos con el 72,1%, y la falta de registro de dosis con el 29,9%, además identificaron problemas de sobredosificación (9,8%), infradosificación (8,2%) y la presencia de contraindicaciones (3,9%); dichos estudios al igual que en la presente investigación exhiben como factor de similitud la identificación de RNM asociados a contraindicaciones, IF y PRUM con la diferencia que no se establece la categoría de RAMs, sin embargo para alcanzar el objetivo del estudio, es de vital importancia identificar las RAMs manifestadas previo a la administración del sulfato de magnesio.

Tabla 5-3: Clasificación de los RNM evaluados

RNM	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Necesidad (8%)	Problema de salud no tratado	39	8%
	Efecto de un medicamento innecesario	2	0%
Efectividad (5%)	Inefectividad no cuantitativa	0	0%
	Inefectividad cuantitativa	24	5%
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	0	0%

(87%)	Inseguridad cuantitativa	442	87%
Total		507	100%
ESTADO DEL RNM			
ESTADO		FRECUENCIA	PROCENTAJE
Manifestados		323	64%
Potenciales		184	36%
Total		507	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

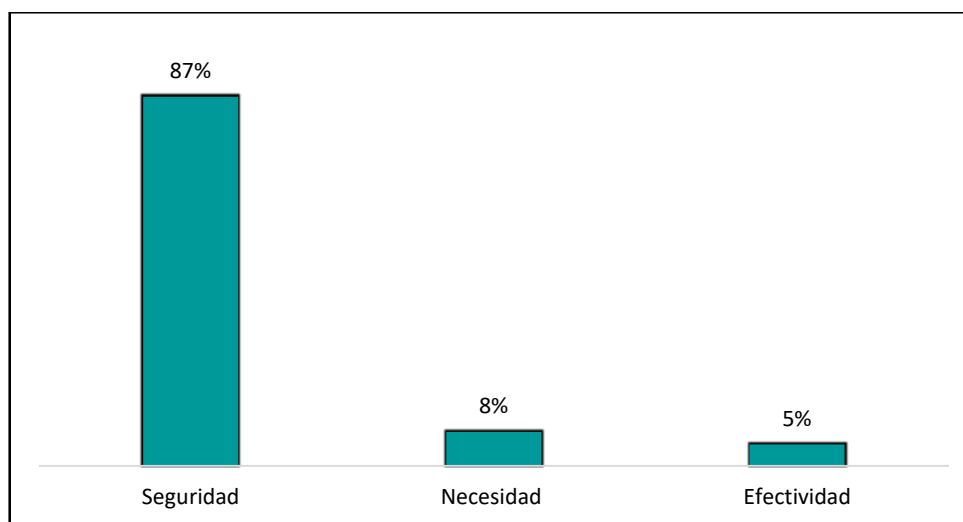


Gráfico 4-3: Distribución en porcentaje de la clasificación de RNM

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

La evaluación y clasificación de los RNM manifestados y potenciales se llevaron a cabo mediante el estudio del perfil de seguimiento farmacoterapéutico, mientras que el acceso a diferentes bases de datos (iDoctus, Drugs y Medscape) permitió la identificación de las principales características de las IF, esto con la finalidad de establecer si la exposición al PRM representó un riesgo real o potencial en las pacientes. En el Gráfico 4-3 se puede identificar la distribución en porcentaje de la clasificación de RNM y en la Tabla 5-3 se identifica la clasificación y el estado de estos. Del 100% de RNM reconocidos, el 64% se manifestaron en el paciente y un 36% representaron un riesgo potencial; se registraron un total de 507 RNM agrupados por criterios de necesidad (8%), efectividad (5%) y seguridad (87%); estos RNM presentaron las categorías relacionadas por problemas de salud no tratados (8%), efecto de un medicamento innecesario (0,4%), ineffectividad cuantitativa (5%) e inseguridad cuantitativa (87%), la manifestación de estos RNM se evidenció principalmente con los parámetros clínicos de las pacientes principalmente en las variaciones de la FC, FR, PA, T°, ROTS, nivel de electrolitos y variables de control de cada uno de los perfiles clínicos tanto renal, hepático o hematológico que representaban una alteración a nivel de la terapia farmacológica.

3.2.1.1. Contraindicaciones fármaco-fármaco

Tabla 6-3: Contraindicaciones asociadas a fármacos antihipertensivos

Contraindicaciones	Frecuencia	Porcentaje	Gravedad
Losartán- Ketorolaco	1	20%	Moderada
Hidralazina- Ketorolaco	1	20%	Moderada
Hidralazina- Ibuprofeno	1	20%	Moderada
Amlodipino- Ketorolaco	1	20%	Moderada
Amlodipino- Ibuprofeno	1	20%	Moderada
Total	5	100%	

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

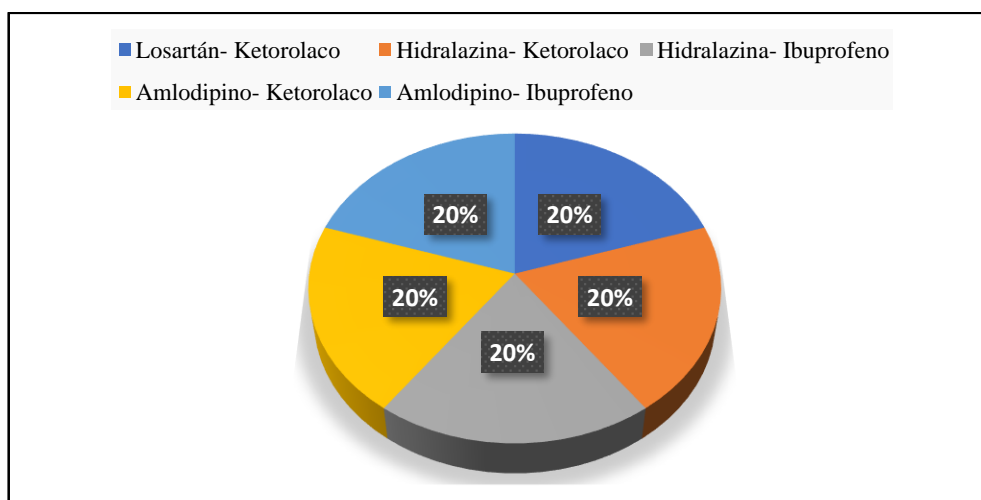


Gráfico 5-3: Distribución de las contraindicaciones asociadas a F. antihipertensivos

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

La administración simultánea de ciertos AINES con fármacos antihipertensivos puede atenuar la eficacia del efecto antihipertensivo, relacionado directamente con el mecanismo de acción de los AINES que consiste en el bloqueo de la síntesis de prostaciclina y la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), el incremento en la PA puede manifestarse por alteraciones en la función renal (retención de sodio), disminución en la síntesis de prostaglandinas (limita la vasodilatación), bloqueo de la COX2 (aumento de vasoconstrictores) y por la disminución de los efectos vasodilatadores de la prostaciclina. En el caso de los BCC y AINES el aumento de la PA se puede manifestar por la alteración del tono vascular, también es importante mencionar que la combinación los IRA II y AINES presenta el mismo efecto debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que origina retención de líquidos y una actividad presora sin oposición que induce a la hipertensión (Villa et al., 2014, pp.465-472). En el Gráfico 5-3 se puede identificar las principales contraindicaciones fármaco-fármaco; se encontró que el 60% de estas estaban relacionadas con la combinación de BCC-AINES, el 20% por la combinación de Vasodilatadores-

AINES y el 20% restante por la combinación de ARA II-AINES, esta información fue obtenida mediante el acceso a diferentes bases de datos (iDoctus, Drugs, Medscape) presentando un nivel de riesgo moderado para las pacientes, pues los efectos manifestados pueden ser eliminados al discontinuar o ajustar la dosis del fármaco desencadenante de la contraindicación.

3.2.1.2. Interacciones farmacológicas

Tabla 7-3: Interacciones farmacológicas asociadas a fármacos antihipertensivos

AMLODIPINO					
IF: Amlodipino	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad	
Gluconato de Calcio	1	10%	SN antagonismo	Moderada	
Dexametasona	2	20%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Fentanilo	5	50%	SPN acción hipotensora	Moderada	
Morfina	1	10%	SPN acción hipotensora	Moderada	
Sevoflurano	1	10%	SPN efectos depresores e hipotensores	Moderada	
Total	10	100%			
NIFEDIPINO					
IF: Nifedipino	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad	
Betametasona	2	29%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Sevoflurano	1	14%	SPN efectos depresores e hipotensores	Moderada	
Rocuronio	1	14%	SP prolongación de efectos de rocuronio	Moderada	
Dexametasona	1	14%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Morfina	1	14%	SPN acción hipotensora	Moderada	
Ranitidina	1	14%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Total	7	100%			
ATENOLOL					
IF: Atenolol	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad	
Ampicilina	1	13%	Reducción de la absorción	Moderada	
Amlodipino	2	25%	SPN por acción hipotensora	Moderada	
Fentanilo	1	13%	SPN por acción hipotensora	Moderada	
Noradrenalina	1	13%	SN antagonismo	Moderada	
Morfina	1	13%	SPN por acción hipotensora	Moderada	
Lidocaína	1	13%	SP por prolongación del efecto de lidocaína	Moderada	
Dexametasona	1	13%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Total	8	100%			
ALFAMETILDOPA					
IF: Alfametildopa	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad	
Betametasona	1	100%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Total	1	100%			
HIDRALAZINA					
IF: Hidralazina	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad	
Dexametasona	6	60%	Inducción enzimática CYP3A4	Moderada	
Fentanilo	1	10%	SPN por acción hipotensora	Moderada	

Betametasona	3	30%	Inducción enzimática	Moderada
Total		10	100%	
LOSARTÁN				
IF: Losartan	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad
Espironolactona	2	22%	SPN por hiperpotasemia, disminución de la secreción de aldosterona	Moderada
Furosemida	2	22%	SP control de niveles de K y PA	Moderada
Dexametasona	1	11%	Inducción enzimática	Moderada
Alprazolam	1	11%	SPN por hiperpotasemia	Moderada
Fentanilo	1	11%	SPN por hiperpotasemia	Moderada
Cloruro de potasio	2	22%	SPN por hiperpotasemia, disminución de la secreción de aldosterona	Moderada
Total		9	100%	
ENALAPRIL				
IF: Enalapril	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad
Espironolactona	1	100%	SP control de niveles de K y PA	Moderada
Total		1	100%	
TOTAL				
IF	Frecuencia	Porcentaje		
0	76	83%		
1	8	9%		
2	3	3%		
4	2	2%		
5	1	1%		
8	1	1%		
11	1	1%		
Total	92	100%		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

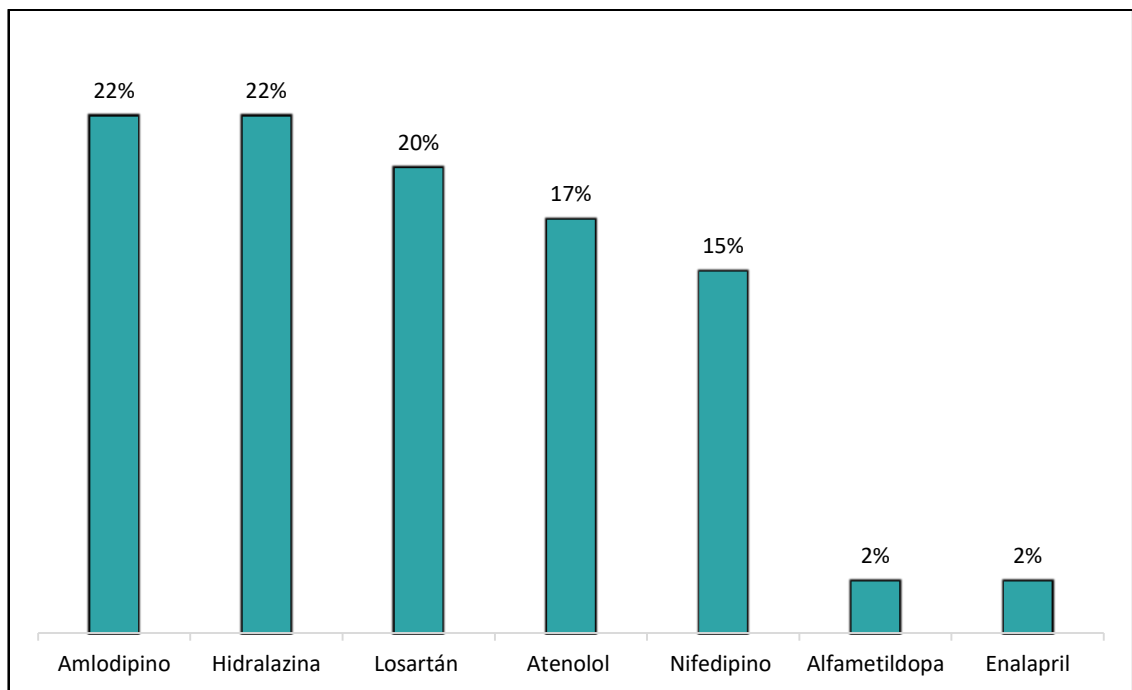


Gráfico 6-3: Interacciones farmacológicas asociadas a la terapia antihipertensiva

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En el Gráfico 6-3 se observa la distribución de las IF asociadas a los fármacos antihipertensivos, adicionalmente en la Tabla 7-3 se observa las principales interacciones farmacológicas relacionadas con cada uno los fármacos antihipertensivos empleados en el tratamiento de los puntos críticos de PA, en donde se encontró que el 17% de la población estuvo expuesta a una o más interacciones con los fármacos antihipertensivos, se identificó un total de 46 interacciones asociadas, en primer lugar destacan las IF asociadas a Amlodipino (22%) presentadas por la asociación con Fentanilo con el 50%, en segundo lugar Dexametasona con el 20% y en tercer lugar Gluconato de calcio, Morfina, Sevoflurano con el 10% cada uno; para Hidralazina (22%) las IF se presentaron por el uso concomitante con Dexametasona (60%), Betametasona (30%) y con Fentanilo (10%). En segundo lugar, se obtuvo las IF asociadas a Losartan con el 20%, presentadas por el uso simultáneo con Espironolactona, Cloruro de potasio, Furosemida con el 22% cada uno, seguidos de Dexametasona, Alprazolam, Fentanilo con el 11% cada uno. En tercer lugar, se presentó las IF asociadas a Atenolol con el 17%, manifestadas por el uso simultáneo con Amlodipino (25%), seguido por Ampicilina, Fentanilo, Morfina, Noradrenalina, Lidocaína con el 13% cada uno. En cuarto lugar, se obtuvo las IF asociadas a Nifedipino con el 15%, presentadas principalmente por el uso con Betametasona (29%), seguido de Sevoflurano, Rocuronio Dexametasona y Ranitidina, Morfina con el 14% cada uno. Finalmente se identificó las IF asociadas a Alfametildopa-Betametasona y Enalapril-Espironolactona con el 2% cada una; cabe recalcar que las asociaciones Losartan-Furosemida y Enalapril-Espironolactona presentan un efecto favorable en cuanto al control de la PA, solo el uso continuo podría desencadenar en una hipopotasemia e hipotensión. Mediante el empleo del algoritmo de Naranjo se encontró que la aparición de los EAM asociadas a este tipo de interacciones es posible, con una calificación de 1 a 4 para todos los casos; el uso de las diferentes bases de datos calificó a las interacciones con un riesgo moderado.

Tabla 8-3: Interacciones farmacológicas asociadas al $MgSO_4$

IF: Sulfato de Magnesio	Frecuencia	Porcentaje	Mecanismo	Gravedad
Betametasona	14	8%	SPN por riesgo de hipopotasemia	Moderada
Sevoflurano	5	3%	SPN por FC irregular	Moderada
Amlodipino	8	4%	SPN por hipotensión y bloqueo neuromuscular	Moderada
Nifedipino	7	4%	SPN por hipotensión y bloqueo neuromuscular	Moderada
Tramadol	68	38%	SPN por FC irregular Disminución del umbral convulsivo	Moderada
Furosemida	10	6%	SPN por potenciación de diuréticos	Moderada
Fluconazol	4	2%	SPN por FC irregular	Moderada
Ondansetron	60	34%	SPN por FC irregular	Moderada
Rocuronio	2	1%	SP con prolongación del rocuronio	Moderada
Total	178	100%		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

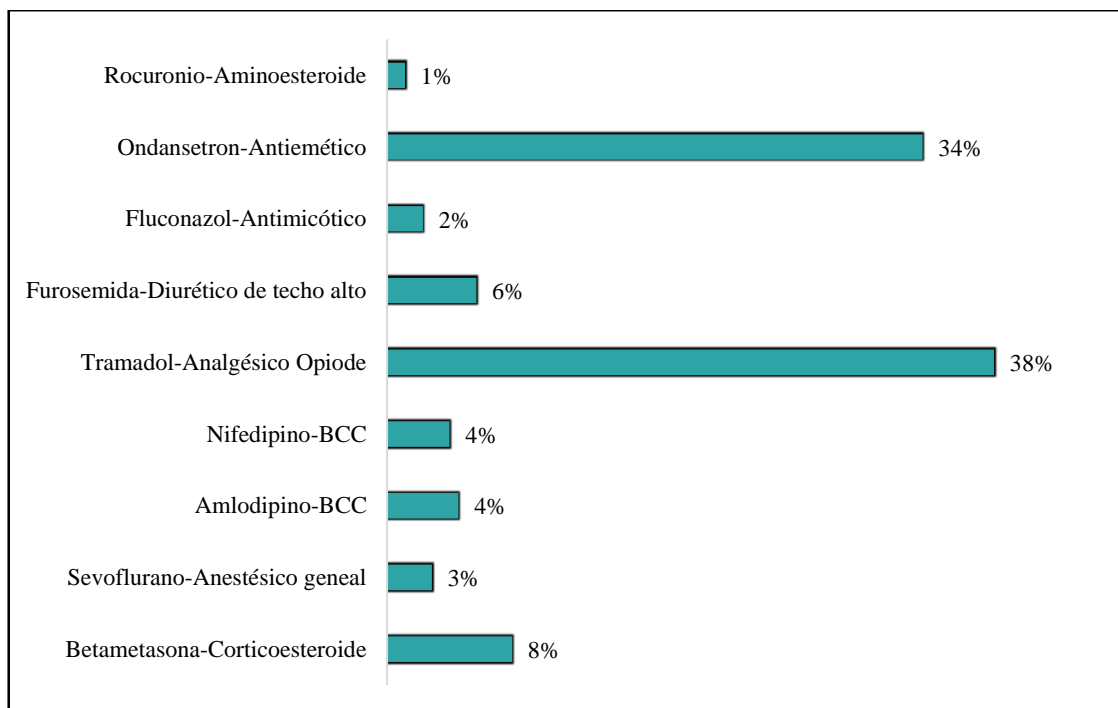


Gráfico 7-3: Distribución de las IF asociadas al $MgSO_4$

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

El tratamiento preventivo a Eclampsia incluye la prescripción concomitante de $MgSO_4$ con uno o más fármacos que presentan el riesgo potencial de originar toxicidad o una IF. En el estudio se encontró un total de 178 IF asociadas al sulfato de magnesio, en el Gráfico 7-3 se puede identificar que la principal IF se encuentra asociada al analgésico opioide tramadol (38%), la segunda asociación se relacionó con el antiemético Ondansetron (34%), en tercer lugar se encontraron las asociaciones con el corticoesteroide Betametasona y con los BCC Nifedipino y Amlodipino con el 8% para cada grupo farmacológico, adicionalmente se identificó IF con el diurético de techo alto Furosemida (6%), el anestésico general Sevoflurano (3%), el antimicótico Fluconazol (2%) y con el aminoesteroide Rocuronio (1%). Mediante el empleo del algoritmo de Naranjo se encontró que la aparición de los EAM asociadas a este tipo de interacciones es posible, con una calificación de 1 a 4 para todos los casos; el uso de las diferentes bases de datos calificó a las interacciones con un riesgo moderado. En un estudio retrospectivo Campbell et al. (2014, pp. 544-548) en una población de 683 gestantes que presentaron el tratamiento farmacológico con sulfato de magnesio, encontraron un total de 219 IF en el 23% de la población, las principales IF identificadas fueron asociadas a diuréticos (32%), BCC (26%), laxantes/ antiácidos (19%), corticosteroides (14%), aminoglucósidos (5%), agentes de bloqueo neuromuscular (3%) y análogos de la Vit. D (1%), estas interacciones fueron obtenidas con el uso de la base de datos Drugs.com; al comparar con los datos de la investigación se observa que existe cierta similitud en los grupos farmacológicos involucrados en la IF, la diferencia en los porcentajes manifestados

se basa principalmente en el tamaño muestral, además el estudio analizado emplea una sola base de datos a diferencia de las 2 bases de datos adicionales que se empleó para confirmar las interacciones de interés.

Tabla 9-3: Número de IF relacionadas con el sulfato de magnesio por paciente

TOTAL DE IF CON MgSO ₄	Frecuencia	Porcentaje
0	7	8%
1	25	27%
2	40	43%
3	13	14%
4	4	4%
5	1	1%
6	1	1%
7	1	1%
Total	92	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

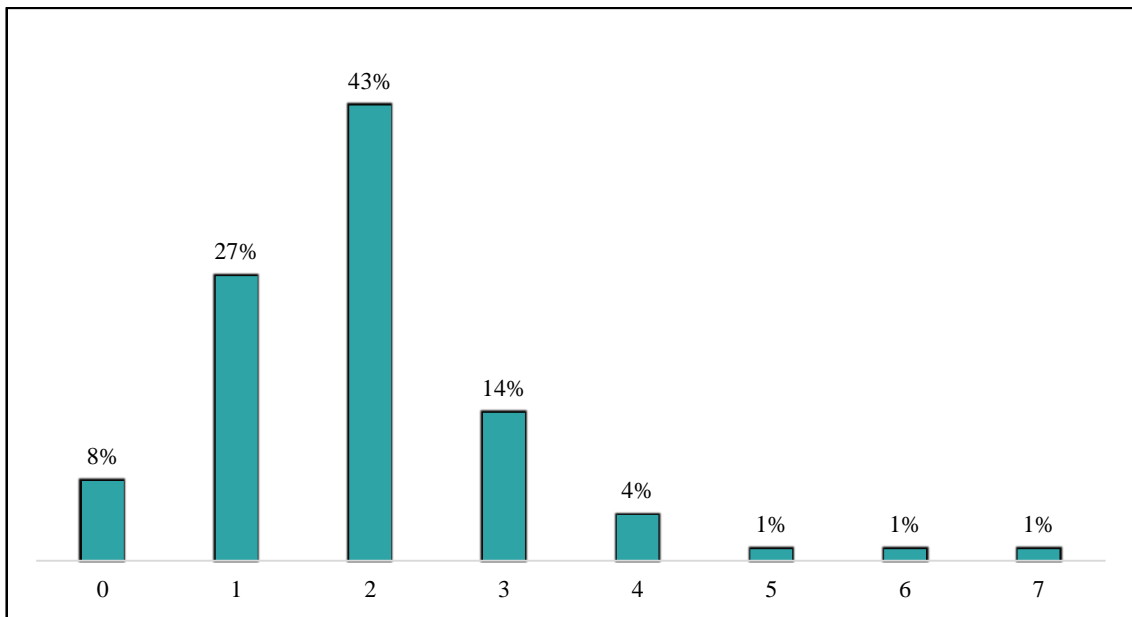


Gráfico 8-3: Distribución del número de IF asociadas con el sulfato de magnesio por paciente

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En el Gráfico 8-3 se observa la distribución del total del IF asociadas al MgSO₄ identificado la cantidad de interacciones presentadas por pacientes, se encontró que, de las 92 pacientes participantes, el 43% presentó 2 interacciones asociadas al sulfato de magnesio, el 27% presentó

solo una interacción, el 4% presentó 4 interacciones, la manifestación de 5 hasta 7 interacciones fue del 3% y tan solo el 8% no presentó interacciones asociadas al MgSO₄.

3.2.1.3. Reacciones adversas a la medicación

Tabla 10-3: Reacciones adversas asociadas al uso de sulfato de magnesio

RAM	Frecuencia	Porcentaje
Hipotensión	43	24%
Oliguria	54	31%
Hiporreflexia	0	0%
Depresión respiratoria (Hipoventilación)	16	9%
Bloqueo aurículo ventricular	0	0%
Bradicardia	16	9%
Taquicardia	33	19%
Paro cardiaco	0	0%
Hipotonía Uterina	14	8%
Total	176	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

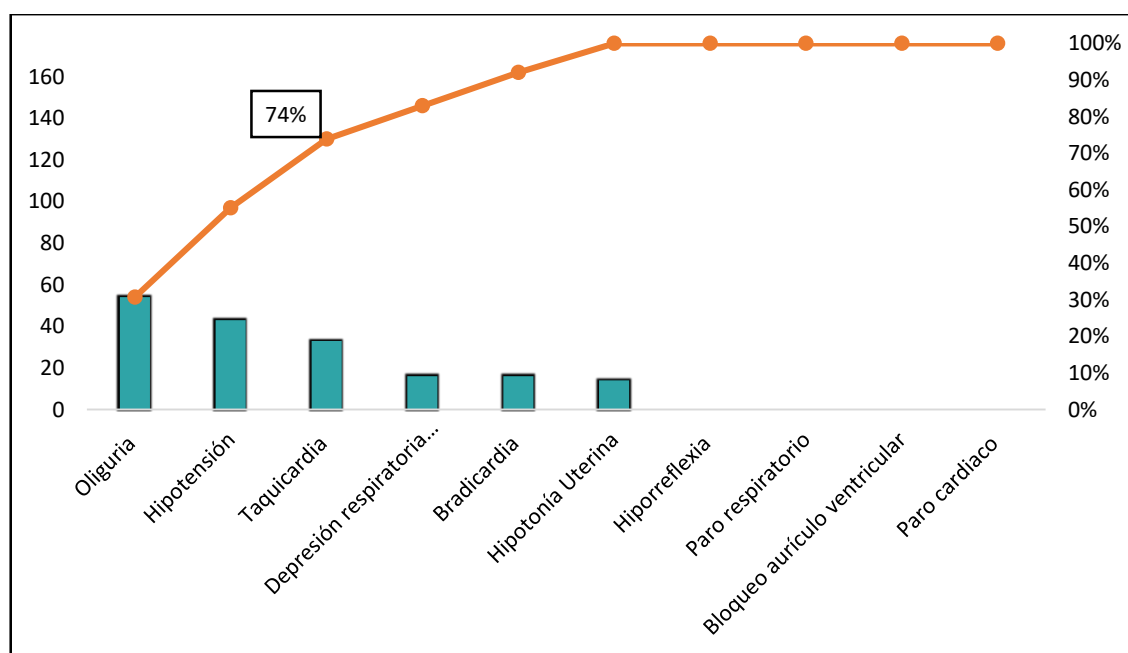


Gráfico 9-3: Diagrama de Pareto sobre las RAM asociadas al uso de sulfato de magnesio

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En la guía de trastornos hipertensivos del Embarazo emitida por el Ministerio de Salud Pública (2016, p. 40) se estableció los principales EAM o RAMs asociadas al uso de sulfato de magnesio, además se incluyó las complicaciones propias del diagnóstico positivo de PE. En el Tabla 10-3 se observa que entre RAMs asociadas al MgSO₄ destaca la hipotensión con el 24%, seguido de la

taquicardia con el 19%, bradicardia (9%) y depresión respiratoria (9%). En el estudio ninguna paciente presentó hiporreflexia, bloqueo aurículo ventricular o paro cardíaco; entre las complicaciones propias de la PE destacaron 2 categorías, oliguria con el 31% e hipotonía uterina con el 8%. El diagrama de Pareto revela que la oliguria, hipotensión y taquicardia representan el 74% de las RAMs evaluadas (mínimos vitales), por lo tanto, el personal de salud debe centrar sus esfuerzos no solo en manejar estos efectos adversos, sino también en su prevención; la oliguria debería significar un posible indicador de toxicidad, siendo imprescindible que el farmacéutico presente especial atención en el monitoreo y seguimiento de este grupo de pacientes. Mediante el empleo del algoritmo de Naranjo se encontró que la aparición de los EAM asociadas a este tipo de interacciones es posible, con una calificación de 1 a 4 para todos los casos. Díaz et al. (2018, pp. 404-406), en el análisis de diferentes casos clínicos describe la posible sintomatología a presentar en base a los niveles séricos de magnesemia, encontrando que el rango inferior a 4,86 mg/dL es asintomático en la mayoría de los casos, entre 4,86-7,29 mg/dL la sintomatología se puede presentar con características leves como enrojecimiento y disminución de ROTS, para los valores comprendidos entre 7,29 y 12,15 mg/dL, la sintomatología a manifestar ya presenta la valoración de moderada, en este sentido se destaca la presencia de hipocalcemia, ausencia de ROTS, hipotensión, bradicardia o taquicardia, y para las concentraciones mayores a 12,15 mg/dL la sintomatología a manifestar presenta consideraciones de gravedad, incluyendo parálisis muscular, depresión respiratoria, bloqueo cardíaco o paro cardíaco; sin embargo la manifestación o no de los síntomas en relación de la magnesemia dependerá de factores intrínsecos y extrínsecos por lo que los rangos establecidos solo se emplearán como referencia para la evaluación de las RAMs; adicionalmente Hernández et al. (2018, p. 20) emplean como rango terapéutico las concentraciones comprendidas entre 4,2-8,4 mg/dL, indicando que los valores superiores a 8,4 mg/dL podrían ser considerados como una intoxicación por $MgSO_4$.

3.2.1.4. Problemas relacionados al uso de medicamentos

Tabla 11-3: Problemas relacionados al uso de medicamentos

PRUM	Frecuencia	Porcentaje
Administración errónea de medicamento	32	31%
Administración de Nefrotóxicos	16	50%
Administración de Hepatotóxicos	16	50%
Dosis-pauta y/o duración inadecuada	40	39%
Sobredosificación	16	40%
Error en la dosis de carga	15	38%
Error en la dosis de mantenimiento	9	23%
Duplicidad	0	0%
Errores en el diagnóstico	0	0%
Errores en la dispensación	0	0%
Errores en la prescripción	19	19%
Incumplimiento	1	1%
Incompatibilidad IV	0	0%
Otros	10	10%
Total	102	100%

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

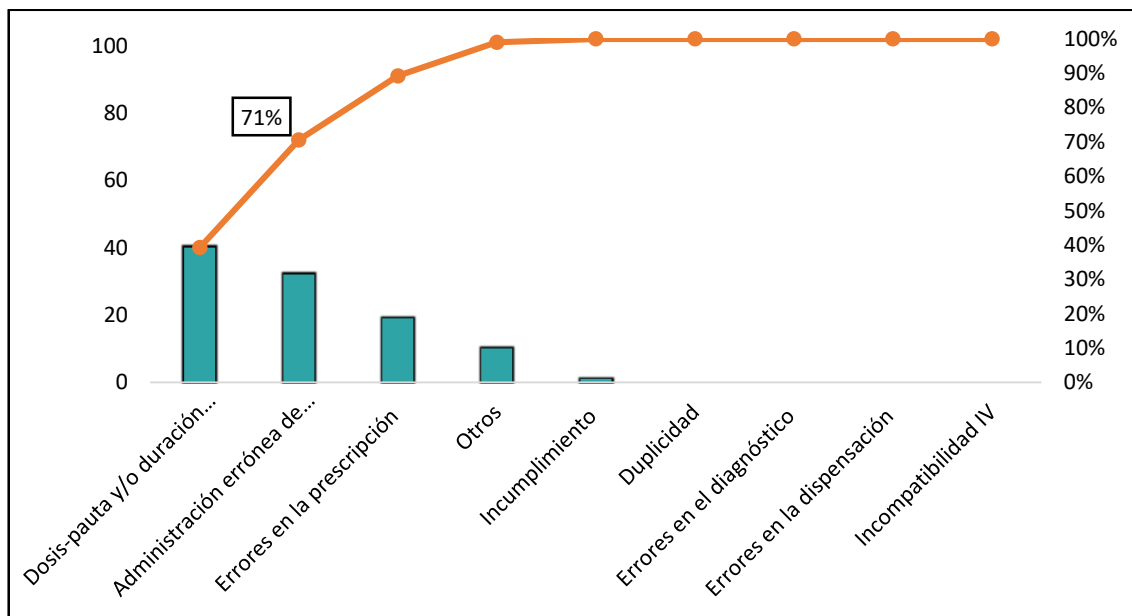


Gráfico 10-3: Diagrama de Pareto sobre los PRUM analizados

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En el Tabla 11-3 se puede observar que durante el estudio se presentó un total de 102 PRUM, en primer lugar, se encontró a los problemas asociados por la dosis-pauta y/o duración inadecuada con el 39%, por alteraciones de sobredosificación (40%), errores en la dosis de carga (38%) y errores en la dosis de mantenimiento (23%); en segundo lugar se identificó los problemas asociados por la administración errónea de la medicación con el 31%, manifestada por la administración de nefrotóxicos (16%) y hepatotóxicos (16%); en tercer lugar se identificó los

problemas asociados por errores de la prescripción con el 19%; además se identificaron otros tipos de PRUM (10%), parámetros manifestados por la presencia de contraindicaciones con la enfermedad (disminución de umbral convulsivo), la falta de control de la PA entre otras, finalmente se identificó problemas asociados al incumplimiento terapéutico (1%); adicionalmente la interpretación del diagrama de Pareto reveló que el 71% de PRUM están representados por los problemas asociados a la posología inadecuada y a la administración errónea de medicamentos, por lo tanto dentro del seguimiento farmacoterapéutico el farmacéutico hospitalario deberá centrarse en identificar y resolver estos mínimos vitales para una atención asistencial oportuna.

3.3. Análisis estadístico

3.3.1. Factores de riesgo Vs Preeclampsia con criterios de severidad

Tabla 12-3: Relación entre la probabilidad de PE con criterios de severidad y los FR

Factores de riesgo	P	Sig. (bilateral)	OR
Edad	0,422	0,516	1,002
Edad gestacional	8,725	0,003	0,865
Antecedentes patológicos personales (DM gestacional)	0,215	0,643	
Antecedentes patológicos personales (Preeclampsia)	5,796	0,016	
Antecedentes patológicos personales (HTA gestacional)	4,238	0,040	
Antecedentes patológicos personales (HTA crónica)	1,808	0,179	
Antecedentes familiares (Preeclampsia)	2,339	0,126	
Antecedentes familiares (Hipertensión)	0,924	0,336	0,340
Antecedentes familiares (HTA crónica)	0,018	0,893	3,823
Antecedentes familiares (Cáncer de mama)	0,177	0,674	3,236
Antecedentes familiares (Convulsiones)	0,565	0,452	
IMC	0,592	0,442	0,969
Controles	0,673	0,412	0,918
Gesta (1)	0,095	0,757	2,931
Gesta (2)	0,177	0,674	0,000
Gesta (3)	5,091	0,024	0,949
Gesta (4)	2,658	0,103	7,230
Gesta (5)	1,699	0,192	6,585

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

La presencia de uno o más factores de riesgo predisponen a los pacientes a la aparición de determinadas enfermedades; centrándose en el objetivo principal del estudio, se identificó los principales factores de riesgo que podrían estar involucrados en el desencadenamiento de la PE con criterios de severidad. En la Tabla 12-3 mediante el empleo de la regresión logística binaria se establece la relación de los FR y la aparición de PE con criterios de severidad, con un $p < 0,05$ se observa que los factores de riesgo de mayor relevancia clínica en la población de estudio fueron la edad gestacional (OR 0,865; IC 95%), los antecedentes patológicos personales de preeclampsia e hipertensión gestacional y el número de gestas previas igual a 3 (OR 0,949; IC 95%). Skjaerven et al. (2005) en un estudio a una población de más de 4 millones de participantes, encontraron que las hijas de las gestantes que habían presentado PE en su embarazo anterior presentaban un riesgo de 2 veces más (OR 2,2; 95% IC 2,0-2,4) en comparación a las hijas de las gestantes que no lo presentaron, de esta relación también se encontró que la PE es 9 veces más frecuente en las gestantes que presentaron un embarazo previo con esta complicación. Mostello (2002) observó que el antecedente personal de PE representaba mayor riesgo de PE para el segundo embarazo, además encontró que esta relación era inversamente proporcional con la EG del primer embarazo, para un embarazo que alcanzó de 20 a 33, el OR era de 15 (95% IC 6,3-35,4), las terminaciones que alcanzaron las 33 o 36 semanas presentaron un OR de 10,2 (95% IC 6,2-17,0) y 7,9 (95% IC 6,3-10,0) a partir de las 37 semanas. Las variaciones a nivel del OR del estudio respecto a las investigaciones de referencia podrían deberse principalmente al tiempo y tamaño muestral empleado. La PE es una EHE que puede superponerse a otra enfermedad hipertensiva, por lo que la presencia de hipertensión gestacional o hipertensión arterial crónica en la gestación podrían desencadenar las cifras tensionales elevadas y alteraciones clínicas de nueva aparición durante la gestación.

3.3.2. Velocidad de infusión de $MgSO_4$ Vs manifestaciones clínicas

Tabla 13-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la magnesemia

		Tabla cruzada Gramos por 24h*Magnesemia			Total
		Magneemia			
		< 4,86 mg/dL	4,86 - 7,29 mg/dL	7,29 - 12,15 mg/dL	
Gramos por 24h	< 40	11	8	3	22
	> 40	1	10	2	13
Total		12	18	5	35
Pruebas de chi-cuadrado					
		Valor	df	Sig. (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		6,897	2	0,032	
Razón de verosimilitud		7,835	2	0,020	
N de casos válidos		35			

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

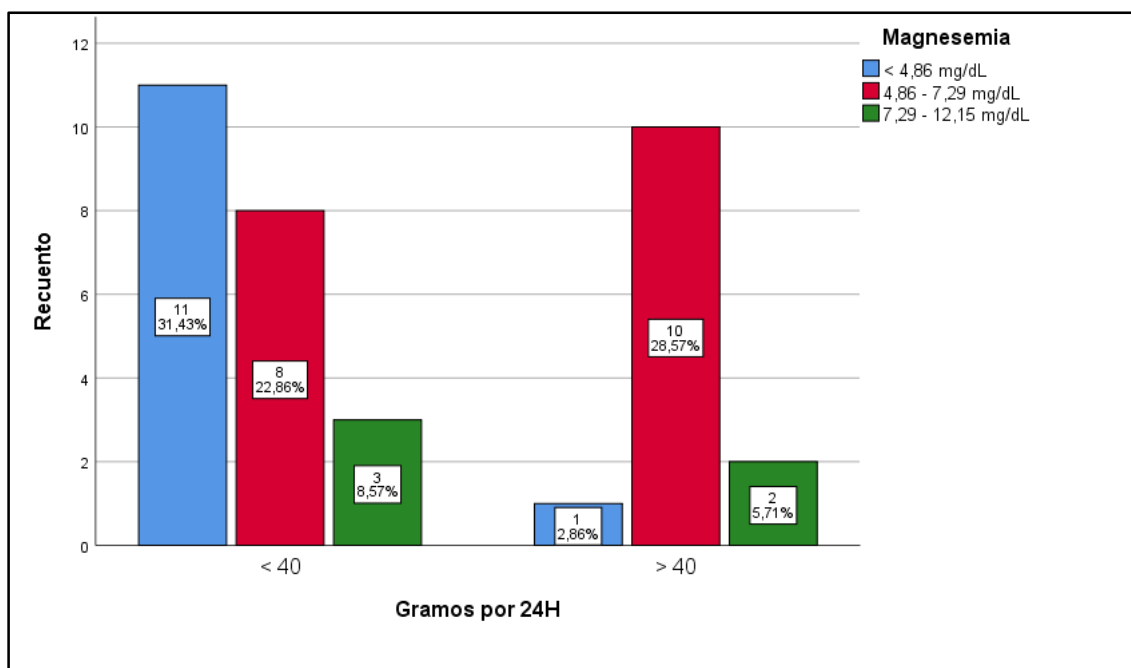


Gráfico 11-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la magnesemia

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

La dosis máxima de 40g /24h para el MgSO₄ representa un importante punto de control de RAMs; en base a este parámetro, indicativos de intoxicación por sulfato de magnesio pueden ocurrir por un manejo incorrecto de la dosis máxima en 24 horas o la dosis del postparto (Glowm, 2013; INFOMED, 2012; Epocrates, 2019). En el Gráfico 11-3 con el empleo de la prueba Chi cuadrado, con un valor de $p=0,032$ se estableció la relación entre los rangos de magnesemia por efecto de los gramos administrados en 24 horas ya sea menor a 40g o mayor a 40g, se puede observar que el control de magnesemia fue realizado en 35 pacientes, en donde se destaca que la manifestación de concentraciones plasmáticas relacionadas con la aparición de RAMs se evidencian al sobrepasar la dosis máxima de 40g/24h, con esta condición es importante destacar que el rango comprendido entre 4,86-7,29 mg/dL se presentó en el 28,57% de los casos, el rango entre 7,29-12,15 mg/dL en el 5,71% y las concentraciones menores a 4,86 mg/dL en el 2,86%. En los casos que se cumplió con la dosis máxima, las concentraciones menores a 4,86 mg/dL se presentaron el 31,43%, y los rangos de aparición de RAMs presentaron una manifestación menor, el rango de 4,86-7,29 mg/dL (22,86%) y el rango 7,29-12,15 mg/dL (8,57%), en este caso la presencia de ciertas concentraciones elevadas podría relacionarse en mayor medida con las características propias de la paciente, además que la muestra se considera insuficiente en cuanto a las pacientes en las que se realizó la medición de magnesemia; sin embargo es importante evidenciar que el control de la dosis por 24 horas permite disminuir significativamente la presencia de concentraciones relacionadas con la aparición de RAMs o concentraciones tóxicas. Al tomar

como referencia el rango terapéutico (4,2-8,4 mg/dL) empleado por Díaz et al.(2018,p. 20) se encontró que el 20% (7 casos) presentaron concentraciones inferiores al rango terapéutico y el 5,71% (2 casos) presentaron concentraciones consideradas como tóxicas.

Tabla 14-3: Relación de los gramos por 24h y la manifestación de hipoventilación

		Depresión respiratoria		Total	
		No Depresión respiratoria	Depresión respiratoria		
Gramos por 24h	< 40	Recuento	63	10	73
		% dentro de Gramos por 24h	86,3%	13,7%	100,0%
Gramos por 24h	> 40	Recuento	10	6	16
		% dentro de Gramos por 24h	62,5%	37,5%	100,0%
Total		Recuento	73	16	89
		% dentro de Gramos por 24h	82,0%	18,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,042	1	0,025
Corrección de continuidad	3,557	1	0,059
Razón de verosimilitud	4,357	1	0,037
N de casos válidos	89		

Estimación de riesgo			
Riesgo	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
OR	3,780	1,125	12,705
RR	2,880	0,155	0,859
N de casos válidos	89		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

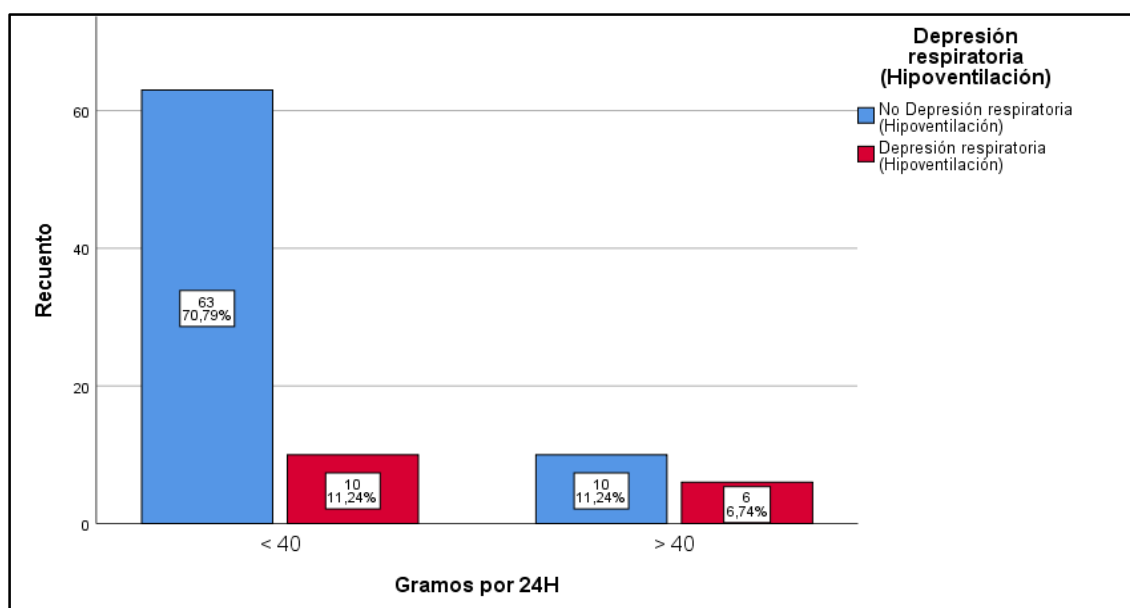


Gráfico 12-3: Relación de los gramos administrados por 24h y la depresión respiratoria

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En la Gráfica 12-3 con el empleo de la prueba Chi cuadrado, con un valor de $p=0,025$ se puede observar que la manifestación de la RAM se relacionada con la administración de más de 40g/24h, presentando un riesgo de 2,88 veces mayor (OR 3,780; 95% IC 1,125-12,705) de padecer depresión respiratoria en comparación a los casos en los que si se cumplió la dosis máxima; en los casos que se excedió la dosis el 37% presentó depresión respiratoria, mientras que en los casos que no se excedió la dosis, solo el 13,7% presentó la RAM, para optimizar el análisis de datos se eliminó a las pacientes que no llegaron al parto por una edad gestacional menor a 30 semanas ya que en estas la administración del medicamento se realizó por un lapso de 3 a 4 días, presentando características especiales en base a su condición.

Tabla 15-3: Relación del nivel de magnesemia y la manifestación de depresión respiratoria

		Depresión respiratoria		Total	
		No Depresión respiratoria	Depresión respiratoria		
Magnesemia	< 4,86	Recuento	11	1	12
		% del total	31,4%	2,9%	34,3%
	4,86 - 7,29	Recuento	10	8	18
		% del total	28,6%	22,9%	51,4%
	7,29 - 12,15	Recuento	5	0	5
		% del total	14,3%	0,0%	14,3%
Total		Recuento	26	9	35
		% del total	74,3%	25,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,934	2	0,031
Razón de verosimilitud	8,289	2	0,016
N de casos válidos	35		

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

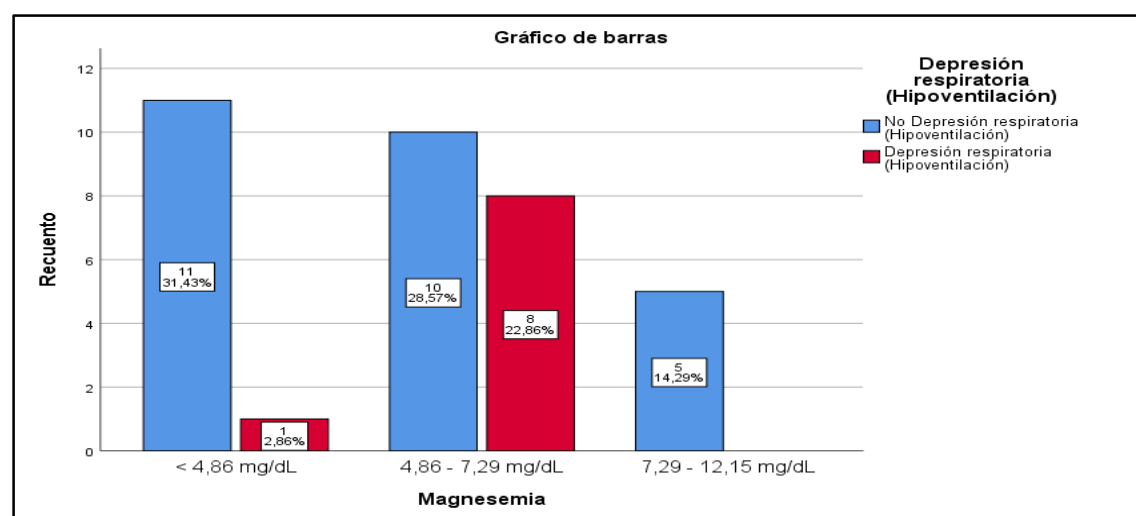


Gráfico 13-3: Relación del nivel de magnesemia y la manifestación de depresión respiratoria

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En la Gráfica 13-3 con el empleo de la prueba Chi cuadrado, con un valor de $p=0,031$ se estableció la relación entre la manifestación de depresión respiratoria en función de los niveles de magnesemia, se puede observar que al presentar niveles de magnesemia menores a 4,86 mg/dL la manifestación de depresión respiratoria es menor, solo se identificó en el 2,86% de los casos; el rango que presentó mayor riesgo fue el de 4,86 a 7,29 mg/dL en donde se observó que la depresión respiratoria se manifestó en el 22,86% de los casos; no es posible establecer una correlación entre las concentraciones comprendidas de 7,29-12,15 mg/dL debido al escaso número de muestras presentes. El rango de magnesemia identificado presenta la denominación de leve en base a los análisis realizados por Díaz et al. (2018, pp. 404-406), sin embargo, en la realización del SFT las pacientes que presentaban los niveles de magnesemia comprendidos entre 4,86-7,29 mg/dL manifestaron alteraciones a nivel del número de respiraciones por minuto (<16) y la saturación de oxígeno ($<92\%$), por lo que el riesgo para las pacientes analizadas es moderado.

Tabla 16-3: Relación del cumplimiento de 24h postparto y la manifestación de taquicardia

Tabla cruzada Cumple 24h postparto*Taquicardia					
		Taquicardia		Total	
		No taquicardia	Taquicardia		
Cumple 24h postparto	Sí	Recuento	40	14	54
		% dentro de Cumple 24h postparto	74,1%	25,9%	100,0%
	No	Recuento	18	17	35
		% dentro de Cumple 24h postparto	51,4%	48,6%	100,0%
Total		Recuento	58	31	89
		% dentro de Cumple 24h postparto	65,2%	34,8%	100,0%
Pruebas de chi-cuadrado					
		Valor	df	Sig. (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		4,798	1	0,028	
Corrección de continuidad		3,852	1	0,050	
Razón de verosimilitud		4,761	1	0,029	
N de casos válidos		89			
Estimación de riesgo					
Riesgo		Valor	Intervalo de confianza de 95 %		
			Inferior	Superior	
	OR	2,698	1,097	6,636	
	RR	1,920	0,303	0,939	
N de casos válidos		89			

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

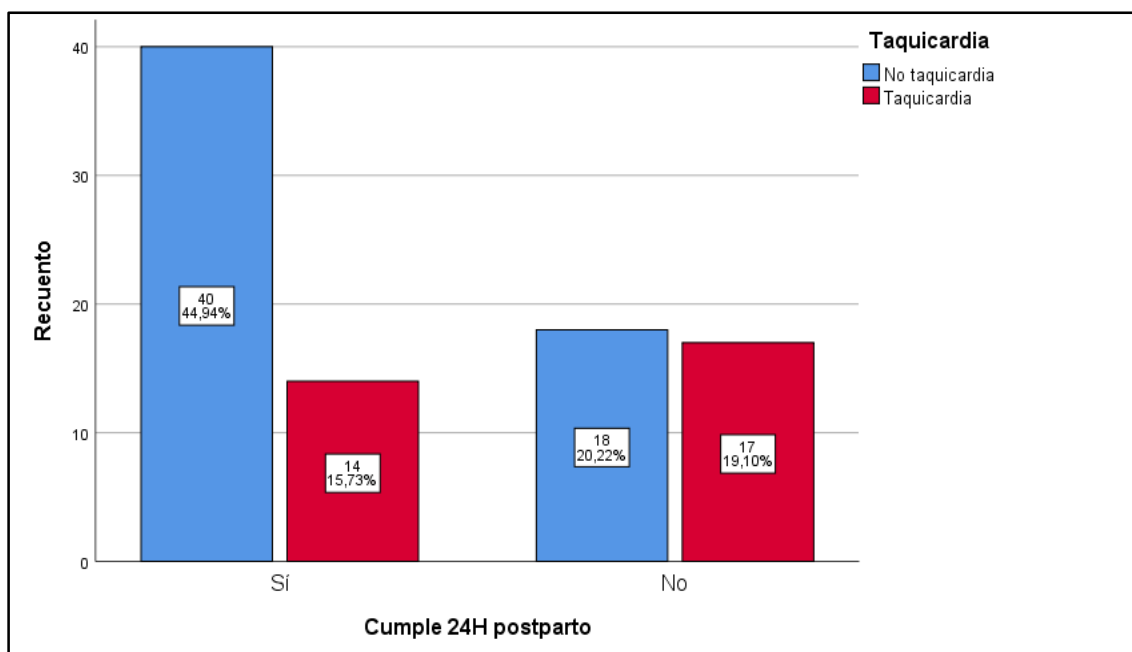


Gráfico 14-3: Relación del cumplimiento de 24h postparto y la manifestación de taquicardia

Realizado por: Geovanna Coloma, 2019

En la Gráfica 14-3 con el empleo de la prueba Chi cuadrado, con un valor de $p=0,028$ se estableció la relación entre la manifestación de taquicardia en función de los gramos administrados en el postparto, se puede observar que la manifestación de la RAM se relaciona con la administración por más de 24 horas en el postparto, representando un riesgo de 1,92 veces mayor (OR 2,7; 95% IC 1,097-6,636) de manifestar taquicardia en comparación a los casos en los que si se cumplió la dosis postparto; en los casos que no se cumplió con la dosis, el 48,6% presentó taquicardia, en cambio en los casos que se cumplió con la dosis, solo el 25,9% presentó la RAM, para el análisis de datos se trabajó con las 89 pacientes que llegaron a la terminación del parto.

Discusión:

El tercer consenso de Granada estableció los criterios de clasificación entre PRM y RNM, estos criterios permiten diferenciar entre las causas asignables de aparición y sus efectos resultantes (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 14). Al realizar el análisis estadístico se encontró que en la identificación de RNM en la terapia farmacológica con sulfato de magnesio, entre las principales causas asignables de aparición destacaron las interacciones farmacológicas, reacciones adversas a la medicación, problemas relacionados con el uso de medicamentos y las contraindicaciones fármaco-fármaco; el empleo de parámetros específicos para las características de la PE dificulta la comparación con otros estudios, como referencia se tomó la investigación realizada por Machado et al. (2013, p. 267) en donde se identificó que los EM

más frecuentes fueron los PRUM relacionados a la prescripción de los medicamentos y la falta de registro de dosis, además identificaron problemas de sobredosificación infradosificación y la presencia de contraindicaciones.

La identificación de interacciones se realizó en base a los fármacos antihipertensivos y el sulfato de magnesio; se encontró que los principales grupos farmacológicos que presentan IF con los fármacos antihipertensivos fueron los glucocorticoides, analgésicos opioides, antibióticos betalactámicos, restauradores electrolíticos, antagonistas del receptor H₂, anestésicos generales, Aminoesteroides, BCC, estimulantes cardíacos, anestésicos locales, corticosteroides, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos de techo alto y psicolépticos ansiolíticos. Los mecanismos involucrados incluyeron IF de tipo farmacodinámica mediante el sinergismo positivo y negativo, y de tipo farmacocinético mediante la inducción enzimática y reducción de la absorción. En el caso de las IF con el sulfato de magnesio los principales grupos farmacológicos involucrados fueron los analgésicos opioides, antieméticos, corticosteroides, BCC, diuréticos de techo alto, anestésicos generales, antimicóticos y Aminoesteroides por mecanismos de sinergismo positivo y negativo; la determinación de aparición de las IF se efectuó mediante el uso de bases de datos como iDoctus, Drugs y Medscape; las interacciones identificadas presentaron un riesgo de tipo moderado, con el empleo del algoritmo de Naranjo se determinó que la aparición del EAM es posible, se destaca que el 43% de la población de estudio presentó 2 interacciones asociadas, además es importante recalcar que existieron pacientes en las cuales se presentó hasta 7 interacciones; Campbell et al. (2014, pp. 544-548) con el empleo de la base de datos Drugs identificaron que los principales fármacos que se asociaban a una IF con el sulfato de magnesio fueron los diuréticos, BCC, laxantes/ antiácidos, corticosteroides, aminoglucósidos, agentes de bloqueo neuromuscular y análogos de la Vit. D.

La identificación de RAM se basó en los criterios emitidos por el Ministerio de Salud Pública (2016, p. 40), centrándose en el objetivo de estudio se clasificó entre las RAM asociadas a la administración del fármaco y aquellas que se relacionan directamente con las características de la PE. Entre las RAM asociadas al fármaco se destaca la manifestación de hipotensión, taquicardia, depresión respiratoria y bradicardia, entre las complicaciones propias de la PE se destaca la manifestación de oliguria e hipotonía uterina. Para establecer el diagnóstico de manifestación de una RAM en relación a un PRUM se empleó un control de los parámetros de la velocidad de infusión del MgSO₄ en base a los criterios de severidad de la PE, destacando la presencia de relaciones significativas por efectos de los niveles de magnesemia, gramos por 24h de MgSO₄

tomando en cuenta el máximo de 40g/24h y el cumplimiento de las 24 horas postparto, identificando relaciones significativas entre la manifestación de niveles elevados de magnesemia por efecto de la administración superior a 40 gramos de MgSO₄ por 24 horas (p=0,032), otra relación identificada se basó en la manifestación de depresión respiratoria por efecto de la administración superior a 40 gramos en 24 horas (p=0,025), se encontró que el riesgo de depresión respiratoria es de 2,88 (OR 3,78; 95% IC 1,125-12,705) cuando se sobrepasa la dosis máxima de 40g/24h, esta RAM también presentó asociación por efecto de los niveles de magnesemia (p=0,031), se encontró que el rango de 4,86 a 7,29 mg/dL presentó mayor riesgo para la manifestación de esta RAM, Díaz et al. (2018, pp. 404-406), identificó a este rango con manifestaciones leves, sin embargo, debido a las características de la EHE, este rango presentó manifestaciones de gravedad moderada debido a la manifestación de RPM (<16) y SO₂ (<92%).

Finalmente se identificó la manifestación de taquicardia por efecto del cumplimiento de las 24 horas postparto (p=0,028), se encontró que el riesgo de taquicardia es de 1,92 (OR 2,7; 95% IC 1,097-6,636) cuando se sobrepasa las horas de administración en el postparto. También se realizó el monitoreo de concentraciones del sulfato de magnesio en base al rango terapéutico empleado por Hernández et al. (2018, p. 20), encontrando que el 20% no alcanzó la concentración mínima eficaz y el 5,71% superó la concentración mínima tóxica.

La identificación general de PRUM se basó en el control del sistema de empleo de la medicación y de los EM asociados con la práctica profesional del equipo de salud (Amariles et al., 2011, pp. 20-21), los principales PRUM identificados fueron los errores a nivel de la dosis-pauta y/o duración inadecuada, administración errónea de medicamentos, errores en la prescripción, problemas de incumplimiento de la prescripción y otros problemas relacionados con incumplimiento del objetivo terapéutico y la administración de fármacos contraindicados en la enfermedad como el caso de tramadol-eclampsia. Las contraindicaciones fármaco-fármaco fueron evaluados a partir de la identificación de la prescripción y administración simultánea de AINES con fármacos antihipertensivos con la posterior manifestación del incremento de la PA.

El seguimiento e identificación de las causas asignables para la aparición de RNM, permitió realizar la clasificación de los efectos manifestados en base a la asociación a criterios de necesidad, seguridad y efectividad, se encontró que con mayor frecuencia se identificaron a los RNM6 (87%) asociados a la administración de nefrotóxicos, administración de hepatotóxicos,

sobredosificación, interacciones fármaco-fármaco (por mecanismos de inhibición enzimática y sinergismo positivo o negativo), interacciones fármaco-enfermedad y por la manifestación de RAMs, en tercer lugar se identificó a los RNM1 (8%) asociados a los errores en la dosis de carga, errores en la dosis de mantenimiento, errores en las prescripciones e indicaciones de dextrosa, MgSO₄ y dosificación, además de los errores ocasionados por el incumplimiento de las indicaciones del prescriptor, en cuarto lugar se identificó a los RNM4 (5%) asociados a las interacciones fármaco-fármaco (por mecanismos de inducción enzimática y alteraciones a nivel de la absorción), en quinto lugar se identificó a los RNM2 (0,4%) asociados a los errores en la dosis de mantenimiento, en ninguna paciente se identificó a los RNM3 o RNM5. Las principales variaciones clínicas de estos RNM se reflejaron a partir de variaciones en la FC, FR, PA, T°, ROTS, nivel de electrolitos y demás parámetros involucrados en el incumplimiento del objetivo terapéutico y en la aparición de efectos no deseados durante el tratamiento farmacológico, estas manifestaciones se observaron en el 64% de la población.

Adicionalmente se identificó los principales factores de riesgos relacionados con la aparición de PE con criterios de severidad, en donde se encontró que la edad gestacional (OR 0,865; 95% IC), los antecedentes patológicos personales de preeclampsia e hipertensión gestacional y el número de gestas previas igual a 3 (OR 0,949; 95% IC) con un $p < 0,05$ presentan relaciones significativas con la aparición de la enfermedad, para ejecutar un correcto SFT también se identificó las características individuales de las pacientes junto con las complicaciones diagnósticas manifestadas, permitiendo identificar los principales errores cometidos por parte del equipo de salud y de la paciente, que influyen en la aparición de RNM, facilitando su diagnóstico, prevención y tratamiento para los casos actuales y futuros.

CONCLUSIONES

- Se identificó un total de 507 RNM, destacando los RNM asociados a la seguridad (87%) identificados por la presencia de EAM, fenómenos de inhibición enzimática, incumplimiento de la dosis máxima de 40g/24h, dosis postparto e intoxicación. Los RNM asociados a la necesidad (8%) se relacionaron con las múltiples acciones ejercidas por el MgSO₄ en la PE, en donde las acciones de sedación son disminuidas al manifestarse otra acción farmacológica del medicamento, o como consecuencia de la inducción enzimática y RNM asociados a la efectividad (5%) que fueron identificados por efecto de EM en velocidad de infusión del MgSO₄ en base a los criterios de severidad de la PE, la manifestación de los RNM se evidenció en el 64% de la población.
- Se identificó los principales PRM o elementos de proceso asociados a la posible aparición de efectos no deseados en la terapia farmacológica, encontrando que los RNM son ocasionados principalmente por interacciones farmacológicas (44%), RAM (35%), PRUM (20%) y las contraindicaciones (1%).
- La manifestación de RNM por IF se relacionó con los mecanismos farmacocinéticos de inhibición e inducción enzimática, sinergismos positivo o negativo y alteraciones a nivel de la absorción del fármaco; en el caso del sulfato de magnesio las IF presentaron una mayor asociación con la terapia medicamentosa asociada a la analgesia y anestesia. Los RNM asociados a la aparición de RAMs se correlacionaron con el desencadenamiento de los EAM predecibles y no predecibles a causa de la enfermedad y por la administración del sulfato de magnesio, destacando las manifestaciones de oliguria (31%), hipotensión (24%), taquicardia (19%), depresión respiratoria (9%), bradicardia (9%) e hipotonía uterina (8%), en el caso de los RNM ocasionados por problemas relacionados con el uso del MgSO₄, destacan los EM de posología inadecuada (39%), administración errónea (31%), errores en la prescripción (19%), incumplimiento (1%) y otros (10%), finalmente los RNM asociados a la presencia de contraindicaciones se relacionaron con la administración simultánea de AINES con los fármacos antihipertensivos.
- El uso de bases de datos y algoritmos de casualidad permitió la clasificación de las RAMs y EAM manifestadas, en función de la gravedad. Los RNM y PRM identificados representan un riesgo moderado para la salud de la paciente por lo que el tratamiento de estos no requerirá exclusivamente de la suspensión del fármaco, obtenido la recuperación de la paciente a partir de un ajuste de dosis o modificación de las pautas de medicación, en función de la probabilidad de ocurrencia los RNM y PRM presentaron la denominación de posible, es decir

que el EAM manifestado presentó relación con la administración del fármaco desencadenante y con la administración de otros fármacos o con las características propias de la PE.

- La identificación de RNM y PRM presentó una relación directa con eventos prevenibles o daños manifestados por EM o PRUM y RAMs dosis dependientes, por lo que su manifestación se relaciona a errores ocasionados por el paciente (presencia de factores de riesgo) o en práctica profesional del equipo de salud, por lo que el diagnóstico oportuno, identificación de complicaciones de nueva aparición, verificación de las dosis máximas de los medicamentos a prescribir o administrar, actualización de datos clínicos y farmacológicos, además de la educación y concientización en el paciente para el uso racional de la medicación podrán disminuir en gran medida la aparición de efectos indeseables, mejorando de forma eficaz la calidad de vida de los pacientes, además de la disminución de los días y costos de hospitalización.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda a todo el equipo de la salud, conformado por el médico tratante y especialista, personal de enfermería y el bioquímico farmacéutico realizar revisiones continuas de la evolución de los casos a tratar, identificando los posibles EM, PRM, RNM y RAMs para el establecimiento un plan de acción que evite la manifestación de las mismas.
- Se recomienda el empleo de la dosis máxima de sulfato magnesio, equivalente a 40g/24h, además de realizar monitoreo periódicos de cambio de dosis en las pacientes que presenten una dosis de carga de 6g/30 min, con un mantenimiento de 2g/h, con la finalidad de evitar la sobredosificación u otras alteraciones que conlleve a la aparición de posibles PRM y RNM.
- Se recomienda el uso de los perfiles de seguimiento farmacoterapéutico por parte del bioquímico farmacéutico considerando principalmente los parámetros de control de factores de riesgo, variables clínicas y farmacoterapéuticas, además del empleo de los perfiles con las adaptaciones al manejo diario, con la finalidad de facilitar la relación de ocurrencia entre los problemas a evaluar en futuras investigaciones o SFT.
- Se recomienda el uso y actualización de aplicaciones móviles que faciliten la identificación de interacciones farmacológicas, contraindicaciones e indicaciones relevantes sobre el tratamiento farmacológico a emplear, con la finalidad de detectar, prevenir y solucionar los principales PRM y RNM asociados.
- Se recomienda realizar el proceso de educación sanitaria en las pacientes que presenten factores de riesgo relacionados con la aparición de EHE, además de informar sobre los riesgos que conlleva la multiparidad, sobrepeso y falta de control prenatal, permitiendo identificar oportunamente los posibles problemas y manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad.

GLOSARIO

Enfermedad hipertensiva gestacional: Es una de las complicaciones con mayor incidencia durante el embarazo, englobando una amplia gama de procesos que presentan como factor común la presencia de HTA en el período gestacional, esta afección puede manifestar un sinnúmero de efectos negativos directos sobre la madre y el feto (Moore, 2009, p. 223).

Preeclampsia: Enfermedad hipertensiva propia del estado de gestación con complicaciones multisistémicas que se puede superponer a otro trastorno hipertensivo; se manifiesta después de las 20 semanas de la gestación siendo más común en el estado del término (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Pacheco, 2017).

Proteinuria: Detección de proteínas séricas en orina, con una valoración igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas o 300 mg/dL en tira reactiva (Ministerio de Salud Pública, 2016; CENETEC, 2018).

Puerperio: Período desde la eliminación de la placenta hasta la aparición de la primera menstruación postparto, es decir aproximadamente 45 días después cuando el organismo femenino vuelve a la normalidad (Granero, 2014, p. 2).

Reflejo osteotendinoso: Respuesta motora ante un tipo de estímulo externo, es caracterizado por la contracción de tipo muscular que se contrapone a un estiramiento provocado (Salinas, 2019, p. 1).

Objetivo terapéutico: Permite determinar el estado de recuperación de determinada enfermedad, representa un punto de control o lo que se desea obtener en la evaluación de los parámetros clínicos del paciente, una vez aplicado el tratamiento (Hernández et al., 2007, p. 52).

Dosis de carga: Primera dosis de administración de un medicamento en un tiempo corto, es mayor que las dosis subsiguientes cuya finalidad permite que con una o limitadas administraciones se alcance las concentraciones plasmáticas deseadas (INFOMED, 2011, p. 2).

Dosis de mantenimiento: Porción de un medicamento que es administrado para conservar el resultado farmacológico o intervalo terapéutico, es administrada durante el estado estacionario, una vez alcanzada la concentración plasmática o respuesta clínica deseada (INFOMED, 2011, p. 1).

Dosis dependiente: Cinética no lineal, el ADME y el efecto varía en relación al tiempo o dosis; cuya cinética de eliminación de tipo dosis-dependiente puede ser creciente cuando el incremento es mayor de lo que corresponde a la dosis, o de tipo decreciente cuando el incremento es menor de lo que corresponde a la dosis (Lorenzo et al., 2008, p. 54).

Rango terapéutico: Margen de dosis de un fármaco que oscila entre la dosis mínima eficaz y la dosis tóxica o dosis máxima (INFOMED, 2011, p. 1).

Seguimiento farmacoterapéutico: Servicio de tipo profesional cuyo objetivo es la detección de PRM, para la prevención y solución de RNM, siendo ejecutado de forma ordenada, sistemática y documentada en conjunto con el paciente y los profesionales de la salud (Hernández et al., 2007, p. 10).

Problemas relacionados con la medicación: Problemas que derivan del uso de medicamentos o EM, representando como consecuencia un cambio en el estado de salud del paciente, considerados elementos de proceso o causas de aparición (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 14).

Problemas relacionados con el uso de medicamentos: Problemas que se relacionan directamente con los procesos de uso de medicamentos provenientes de los EM en el sistema de empleo de la medicación desde la prescripción hasta la administración de los mismos, considerados como las causas de los RNM (Amariles et al., 2011, p. 21).

Interacciones medicamentosas: Se manifiestan cuando la acción de un fármaco es modificado por la manifestación de otro, especialmente en la terapia conjunta representado un riesgo potencial en la terapia (Pereira et al., 2013, p. 1).

Sinergismo positivo: Respuesta obtenida por un aumento cuantitativo de la acción farmacológica ya sea positiva o negativa debido a la administración de otro fármaco de forma simultánea (Consolini y Ragone, 2017, p. 130).

Sinergismo negativo: sinergismo obtenido cuando la administración simultánea de dos fármacos en lugar de actuar como sinergistas, se manifestarán como antagonistas competitivos con la consecuente disminución de la acción farmacológica (Consolini y Ragone, 2017, p. 131).

Inducción enzimática: Exposición a un agente inductor que conlleva a una síntesis mayor de las enzimas del citocromo P450, presentando como resultado un incremento en la biotransformación y la disminución de la biodisponibilidad, concentración plasmática y el efecto del fármaco (Fernández et al., 2010, p. 1).

Inhibición enzimática: Exposición a un agente inhibidor que conlleva a la reducción de la actividad enzimática, presentando como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas, efecto farmacológico y mayor probabilidad de sobredosificación e intoxicación (Fernández et al., 2010, p. 2).

Biodisponibilidad: Concentración de fármaco que llega de forma inalterada a la circulación sistémica (MINSALUD, 2015, p. 1).

Reacciones adversas relacionadas con la medicación: Respuesta perjudicial ante un fármaco empleado a dosis normalmente conocidas con fines terapéuticos y que pueden estar relacionadas con la idiosincrasia del paciente (Amariles et al., 2011, p. 28).

Algoritmo de Naranjo: Algoritmo para establecer la relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la RAM o EAM (Amariles et al., 2011, p. 44).

Error en la medicación: Evento prevenible que puede originar daños en el paciente, o conllevar a un empleo inapropiado de la medicación, cuando se encuentran bajo el control del profesional

de la salud o del propio paciente principalmente en los procesos de prescripción, dispensación y administración (Amariles et al., 2011, p. 33).

Resultados negativos asociados a la medicación: Efectos derivados del uso de medicamentos, es decir las consecuencias clínicas manifestadas en el paciente (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2007, p. 14).

BIBLIOGRAFÍA

ALMUN, Ramón; et al. Sapiens. “Intoxicación por sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia y eclampsia e insuficiencia renal”. *Rev Chil Ginecol Obstet* [en línea], 2004, (Chile), 69(1), pp. 44-47. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v69n1/art09.pdf>.

AMARILES, Pedro; et al. Sapiens. *Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico*. ISBN: 978-958-99075-5-9. Medellín-Colombia: HUMAX PHARMACEUTICAL, 2011, pp. 14-68.

ASTRAZENECA. *TENORMIN® (atenolol)* [en línea]. Segunda edición. Wilmington-Estados Unidos: FDA-IPR Pharmaceuticals, 2012. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018240s032lbl.pdf.

ASTRAZENECA. *Vasotec® (Enalapril Maleate)* [en línea]. Segunda edición. Wilmington-Estados Unidos: FDA- Valeant Pharmaceuticals North America LLC, 2015. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018998s080lbl.pdf.

BULSARA, K y CASSAGNOL, M. *Amlodipino* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: NCIB, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>.

CABALLERO, Dalis; et al. Sapiens. “Factores de riesgo en la hipertensión inducida por el embarazo”. *Rev Cubana Ginecol Obstet* [en línea], 2011, (Cuba), 37(4), pp. 448-456. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n4/gin02411.pdf>.

CABRERA PALCHISACA, Rosa Ximena., CAMPOVERDE INGA, María Belén. & CANDO ZHINGRI, Fanny Verónica. Uso de sulfato de magnesio en trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes del área de gineco-obstetricia del hospital Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca, enero de 2009-abril 2010 [en línea] (tesis).(Doctoral) Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina. Cuenca-Ecuador. 2011. pp. 79-80. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3467/1/MED96.pdf>.

CALDERÓN, Isabel; et al. Sapiens. “Eficacia del sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia” *Rev Cuba Ginecol Obstet* [en línea], 2016, (Cuba), 38(4), pp. 458-466. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v38n4/gin03412.pdf>.

CAMPBELL, Sara; et al. Sapiens. “Intrapartum Magnesium Sulfate and the Potential for Cardiopulmonary Drug-Drug Interactions”. *Ther Drug Monit* vol. 36, n°4 (2014), DOI:10.1097/FTD.000000000000050. (United State of America) pp. 544-548.

CDMX. *Ficha técnica de medicamentos. CARDIOLOGÍA.* [en línea]. México: SEDESA, 2016. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicozip/fichas_tecnicas_de_medicamentos_2016/Cardiologia%20ED_2016_1act.pdf.

CENETEC. *Guía de referencia rápida. Diagnóstico de Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo* [en línea]. Estados Unidos Mexicanos: SEDENA-SEMAR, 2018. [Consulta: 15 diciembre 2018]. ISBN: 978-607-7790-95-2 Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/058_GPC_Enf.HipertdelEmb/HIPERTENSION_EMBARAZADAS_R_CENETEC.pdf.

CHAIWORAPONGSA, T., et.al. Sapiens “Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology”. *Nature Reviews Nephrology* [en línea], 2014, (United State of America), 10(8), pp. 466-480. [Consulta: 15 diciembre 2018]. ISSN 1759507X. DOI 10.1038/nrneph.2014.102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003615>.

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. *Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España: 03 Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en Farmacia Comunitaria* [en línea], Madrid-España: Portalfarma, 2014, pp. 1-21. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2377/BBPP_03-SERVICIO-SFT-DEFINITIVO.pdf.

CONSOLINI, A. y RAGONE, M. *Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas: mecanismos de acción de fármacos y metodologías de estudio experimental* [en línea]. La Plata-Argentina: Editorial de la Universidad de La Plata (Edupl), 2017. [Consulta: 25 agosto 2019]. ISBN 978-950-34-1572-6. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento_completo_.pdf?sequence=1.

DANSO, K.A. y OPARE, H.S. “Challenges associated with hypertensive disease during pregnancy in low-income countries”. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [en línea], 2016, (United State of America), 110(1), pp. 78-81. [Consulta: 15 diciembre 2018]. ISSN 00207292. DOI 10.1016/j.ijgo.2010.01.026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362990>.

DÍAZ, Carmen; et al. Sapiens. “Intoxicación por magnesio, fallo multiorgánico y colitis isquémica secundaria a ingesta crónica de un producto de parafarmacia”. *Rev Esp Enferm Dig* [en

línea], 2018, (España), 110(6), pp. 404-406. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000600012.

DÍAZ, M., FERREIRO, L. y ESTEBAN, J. “Predictores de atonía uterina”. *Rev. inf. cient.* [en línea], 2016, (Cuba), 95(3), pp. 425-436. [Consulta: 5 enero 2019]. ISSN 1028-9933. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/122>.

DIJK, Marieke; et al. Sapiens. “Use of magnesium sulfate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia in Mexico”. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [en línea], 2013, (Mexico), 121(2), pp.110-114. [Consulta: 15 diciembre 2018]. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.11.015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465851>.

DRUGS.COM. *Bases de datos de medicamentos* [en línea]. S.l.: s.n, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_information.html.

EPOCRATES. *Bases de datos de medicamentos. Sulfato de Magnesio* [en línea]. United States of America: s.n, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://online.epocrates.com/drugs/107/magnesium-sulfate>.

ESTIÚ, María; et al. Sapiens. “Estudio Magpie. Sulfato de magnesio en la preeclampsia”. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* [en línea], 2000, (Reino Unido), 19(3), pp. 108-112. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/912/91219303.pdf>.

EUSER, A. y CIPOLLA M. “Magnesium Sulfate for the Treatment of Eclampsia A Brief Review”. *Journal of the American Heart Association* [en línea], 2009, (United State of America), 40(1), pp. 1169-1175. [Consulta: 15 febrero 2019]. ISSN 0039-2499. DOI 10.1161/STROKEAHA.108.527788. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663594/>.

FATTAH, C; et al. Sapiens. “Maternal leptin and body composition in the first trimester of pregnancy”. *Gynecol Endocrinol* [en línea], 2011, (S.l.), 263(8), pp. 263-266. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09513590.2010.491167>.

FAUS DÁDER, M., AMARILES, P. y MARTÍNEZ, F. *Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos*. Madrid-España: ERGON, 2008, pp. 1-224.

FERNÁNDEZ, Luis; et al. Sapiens. *Formación continuada. Interacciones con el sistema enzimático P450* [en línea]. Valencia-España: SEFH, 2010. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion3/1.3.pdf.

FERRÁNDEZ, Olivia; et al. Sapiens. “Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona”. *Elsevier* [en línea], 2019, (Barcelona-

España), 44(4), pp. 361-368. [Consulta: 25 agosto 2019]. DOI 10.1016/j.gaceta.2018.01.002. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213911118300438?token=D8B37BDD340D8B70F01A4B6FF2B0DB307ADA36D26D0640C9847112232435A2EA7848A96E269019F564CB3EBEEAE2219E>.

GEREZ, M. *Presión arterial* [en línea]. S.l.: s.n, 2017. pp. 1-19. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/presart.pdf>.

GÓMEZ, L.M. “Problema aún no resuelto: conceptos Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia”. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2015, (Perú), 3(2), pp. 321-331. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>.

GÓNGORA, M. y WENGER, N. “Cardiovascular complications of pregnancy”. *International Journal of Molecular Sciences*. [en línea], 2015, (Atlanta-USA), 16(10), pp. 23905-23928. [Consulta: 5 enero 2019]. ISSN: 14220067. DOI: 10.3390/ijms161023905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632731/>.

GÓRRIZ, J; et al. Sapiens. “Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus Tipo 2”. *Nefro Plus*. [en línea], 2016, (España), 1(1), pp. 16-27. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X188897000800010X>.

GLOWN. *Medicina de la mujer. Sulfato de Magnesio* [en línea]. United States of America: The global Library of Women’s Medicine, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/drugs/m003.html>.

GRANERO, J. *Puerperio* [en línea]. España.: Hospital “ La Inmaculada “ de Huercal-Overa”, 2014. pp. 1-22. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/tcg/documentos/Protocolos/Para%20Medicos%20A.P/Puerperio.pdf>.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. “Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos”. *Ars Pharm* [en línea], 2002, (España), 43(3-4), pp. 175-184. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.522.3660&rep=rep1&type=pdf>.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. “Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)”. *Ars Pharm* [en línea], 2007, (España), 48(1), pp. 5-17. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en:

<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmaceutica/tercerconsensodegranadasobreproblemasrelacionadosconmedicamentosprmyresultadosnegativosasociadosalamedicacionrnm.pdf>.

HART, T. y HARRIS, M. “Preeclampsia revisitada”. *U.S. Pharmacist* [en línea], 2012, (New Orleans-Louisiana), 9(1), pp. 48-53. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/preeclampsia-revisited>.

HERNÁNDEZ, M., SILVA, M. y FAUS DÁDER, M. *Método DÁDER Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico* [en línea]. 3^{ra} ed. Granada-España: s.n, 2007. pp. 1-127. [Consulta: 5 enero 2019]. ISBN 978-84-608-0604-2. Disponible en: <https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf>.

HERNÁNDEZ, Sandra; et al. Sapiens. *Protocolo hipertensión y gestación* [en línea]. Barcelona-España: Hospital Materno infantil San Juan de Déu, 2016. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/hipertensi%C3%B3n%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>.

HERMAN, L, y TIVIKARAN V. *Hidralazina* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: NCIB, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470296/>.

HILL, L; et al. Sapiens. “Fetal ERAP2 variation is associated with preeclampsia in African Americans in a case-control study”. *BMC Med Genet* [en línea], 2011, (S.I.), 1(1), pp. 320-322. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://dx.doi: 10.1186/1471-2350-12-64>.

IDOCTUS INTERNACIONAL. *Medicamentos – Consulta por Índices* [en línea]. S.I.: s.n, 2018. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <http://int.idoctus.com/consulta/medicamentos>.

INFOMED. *Glosario de términos farmacológicos. Formulario Nacional de Medicamentos. Dosis de carga/dosis de ataque* [en línea]. S.I.: s.n, 2011. pp. 1-2. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/29/dosis-de-cargadosis-de-ataque/>.

INFOMED. *Glosario de términos farmacológicos. Formulario Nacional de Medicamentos. Dosis de mantenimiento.Dosis diaria definida (DDD)* [en línea]. S.I.: s.n, 2011. p. 1. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/?s=dosis+de+mantenimiento>.

INFOMED. *Glosario de términos farmacológicos. Formulario Nacional de Medicamentos. Margen terapéutico* [en línea]. S.l.: s.n, 2011. p. 1. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/05/03/margen-terapeutico/>.

INSTITUTE OF HEALTH OXHORD. *Sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia.* [en línea], Reino Unido: ICCA Magpie, 2003, pp. 3-13. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: https://globalhealthtrials.tghn.org/site_media/media/articles/trialprotocoltool_sp/SOURCE/ProtocolLibrary/MagpieS/MagpieSpan.pdf.

JASOVIC, E; et al. Sapiens. “Previous pregnancy history, parity, maternal age and risk of pregnancy induced hypertension”. *Bratisl Lek Listy* [en línea], 2011, (S.l.), 112(4), pp. 91-188. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://www.bratisleklisty.sk/2011/11204-07.pdf>.

KANASAKI, K y KALLURI R. “The biology of preeclampsia”. *Kidney Int* [en línea], 2009, (S.l.), 76(8), pp. 831-7. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657323>.

KHAN, K y SCHAEFER, T. *Nifedipina* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: NCIB, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052/>.

LACUNZA, O. y SANTIS, F. “Sulfato de magnesio y el cerebro en la preeclampsia”. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2017, (Perú), 63(2), pp. 235-240. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n2/a12v63n2.pdf>.

THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Hypertension in pregnancy / developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy.* Washington: (s.n.), 2013, pp. 3-25.

LÓPEZ, J., SASS, N. y HOFMEISTER, S. “Preeclampsia”. *Rev Bras Ginecol Obstet* [en línea], 2017, (United State of America), 10(8), pp. 496-512. [Consulta: 5 enero 2019]. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604471>. ISSN 0100-7203. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032017000900496#t10.

LORENZO, P; et al. Sapiens. *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica* [en línea]. 18ª edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2008. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=BeQ6D40wTPQC&pg=PA54&dq=dosis+dependiente&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiHw8vxraLkAhUk1VkkHQ-YDvEQ6AEIPDAD#v=onepage&q&f=false>.

MACHADO, Jorge; et al. Sapiens. “Identificación de errores de medicación en un hospital de primer nivel de Pereira, Colombia”. *Rev Unal* [en línea], 2013, (Colombia), 61(3), pp. 267-273. [Consulta: 25 agosto 2019]. ISSN 2357-3848. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/42655>.

MARTÍNEZ, F. y LEZENA, S. “Magnesium sulphate versus phenytoin to prevent seizures in severe preeclampsia”. *Rev Med Post UNAH* [en línea], 2002, (Honduras), 7(1), pp. 74-78. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2002/pdf/Vol7-1-2002-15.pdf>.

MATA, F; et al. Sapiens. “Prescripción del ejercicio físico durante el embarazo”. *Rev Andal Med Deporte*. [en línea], 2010, (España), 3(2), pp. 68-79. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-pdf-X1888754610509220>.

MEDSCAPE. *Drogas, OTC y hierbas* en línea]. S.l.: WebMD LLC, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drugs>.

MÉHATS, C., MIRALLES, F. y VAIMAN, D. “Nouveaux regards sur la prééclampsie”. *SYNTHÈSE REVUES* [en línea], 2017, (París-Francia), 33(12), pp. 1079-1088. [Consulta: 5 enero 2019]. ISBN 2017331201. Disponible en: <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2017/11/medsci20173312p1079.pdf>.

MIKHAIL, N. “The metabolic syndrome: insulin resistance”. *Curr Hypertens Rep* [en línea], 2011, (S.l.), 11(2), pp. 156-158. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11906-009-0027-4>.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. *Control Prenatal. Guía de Práctica Clínica (GPC)* [en línea]. Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Normatización, 2015. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-CPN-final-mayo-2016-DNN.pdf>.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR. *Trastornos hipertensivos del Embarazo. Guía de Práctica Clínica (GPC)* [en línea]. Segunda edición. Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Normatización, 2016. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-del-embarazo-con-portada-3.pdf.

MINSALUD DE COLOMBIA. *ABECÉ da guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)* [en línea]. Bogotá-Colombia: Dirección de Medicamentos y Tecnologías en salud, 2015. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abece-biodisponibilidad-bioequivalencia.pdf>.

MOORE, T. *Hypertensive Complications of Pregnancy* [en línea]. Décima edición. S.l.: Elsevier Inc, 2009. pp. 219-233. [Consulta: 15 diciembre 2018]. DOI: 10.1016/B978-0-323-40139-5.00012-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325102029_Hypertensive_Complications_of_Pregnancy.

MOFFAT, A., OSSELT, D. Y WIDDOP, B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4ª edición. London-Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, ISBN 978 0 85369 711 4. pp. 884-900.

MORENO, Zoila; et al. Sapiens. “Raza negra como factor de riesgo independiente para preeclampsia”. *Universidad Norbert Wiener* [en línea], 2014, (S.l.), 1(1), pp. 269-277. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a02v60n4.pdf>.

MUÑOZ, G; LÉVANO, J. y PAREDES, J. “Rotura prematura de membranas en gestantes a término: factores asociados al parto abdominal”. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2010, (Perú), 56(3), pp. 226-231. [Consulta: 15 febrero 2019]. DOI 10.31403/rpgo.v56i228. ISSN 2304-5124. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol56_n3/pdf/a10v56n3.pdf.

MUSTAFA, Reem; et al. Sapiens. “A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy”. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy* [en línea], 2012, (United State of America), 2012(1), pp. 1-19. [Consulta: 5 febrero 2019]. DOI 10.1155/2012/105918. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366228/>.

MUTZE, S; et al. Sapiens. “Genes and the preeclampsia síndrome”. *J Perinat Med Int* [en línea], 2008, (S.l.), 36(1), pp. 38-58. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184097>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Losartan* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: PubChem Database, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3961>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Methyldopa* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: PubChem Database, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methyldopa>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Sulfato de magnesio: MgSO4* [en línea]. Segunda edición. Maryland-Estados Unidos: PubChem Database, 2019. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24083>.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia.* [en línea]. S.l.: s.n, 2017. pp. 1-9. [Consulta: 15 diciembre 2018]. ISBN 9789241548335. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/138405/9789243548333_spa.pdf?sequence=1.

ORNA, M. y PORTILLA, D. *Guía Práctica. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con preeclampsia.* Quito-Ecuador: (s.n.), 2018, pp. 1-21.

PACHECO, J. “Introduction to the Preeclampsia Symposium” *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2017, (Perú), 63(2), pp. 199-206. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n2/a07v63n2.pdf>.

PARRISH, Marck; et al. Sapiens. “The Effect of Immune Factors, Tumor Necrosis Factor- α , and Agonistic Autoantibodies to the Angiotensin II Type I Receptor on Soluble fms - Like Tyrosine-1 and Soluble Endoglin Production in Response to Hypertension During Pregnancy”. *American Journal of Hypertension.* [en línea], 2010, (United State of America), 23(8), pp. 911-916. [Consulta: 15 febrero 2018]. ISSN 0895-7061. DOI 10.1038/ajh.2010.70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500852/>.

PERES, G.M., MELISA, M. y CAIRRAO, E. “Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal”. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* [en línea], 2018, (Portugal), 5(3), pp. 1-13. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872351/>.

PARRA, M; et al. Sapiens. “Espectro clínico de la preeclampsia: estudio comparativo de sus diversos grados de severidad”. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea], 2007, (Chile), 72(3), pp. 169-75. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262007000300007&script=sci_arttext11.

PEREIRA, María; et al. Sapiens. *Diagnóstico y tratamiento en medicina hospitalaria: Enfoque práctico. Capítulo 15 Interacciones medicamentosas* [en línea]. S.l.: s.n. [Consulta: 15 febrero 2019]. ISBN 978-84-697-0070-9. Disponible en: <http://www.librodopeto.com/15-farmacia/151-interacciones-medicamentosas/pdf/>.

PETERS INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CARE. *Pharmacotherapy Workup* [en línea]. Minesota-USA: McGraw Hill, 2004. pp. 1-8. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <https://www.pharmacy.umn.edu/sites/pharmacy.umn.edu/files/workup-notes-spanish.pdf>.

RANG, H.P. y DALE, M.M. *Rang y Dale Farmacología.* 7^{ma} ed. Barcelona-España: Elsevier, 2012. pp. 270-278.

SONI, B.L. *Tratamientos alternativos con sulfato de magnesio para mujeres con preeclampsia y eclampsia: Comentario de la BSR. La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS.* [en línea], Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2017, pp. 1-7. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://extranet.who.int/rhl/es/topics/pregnancy-and-childbirth/medical-problems-during-pregnancy/hypertension-during-pregnancy-3>.

SÁNCHEZ, E., GÓMEZ, J. y MORALES, V. “Preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico”. *Rev Fac Med UNAM* [en línea], 2015, (México), 48(1), pp. 145-150. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no48-4/RFM48405.pdf>.

SÁNCHEZ, S.E. “Epidemiología de la preeclampsia”. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2006, (Perú), 52(4), pp. 213-218. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/A04V52N4.pdf.

SÁNCHEZ, S.E. “Actualización en la epidemiología de la preeclampsia”. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea], 2013, (Perú), 52(5), pp. 309-320. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a07v60n4.pdf>.

SANTE, G. y SILVA, E. “Oligohidramnios en el Hospital Regional Hipólito Unanue”. *Acta Med Peru* [en línea], 2016, (Perú), 33(2), pp. 165-166. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n2/a17v33n2.pdf>.

SALINAS, P. *Reflejo Osteotendinoso o Miotático: Componentes Fisiología* [en línea]. Valencia-España: Lidefer, 2019. pp. 1-9. [Consulta: 15 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.liferder.com/reflejo-osteotendinoso-miotatico/>.

SMITH, D. *Manual MSD Gravedad de las reacciones adversas a los fármacos.* [en línea], Chicago: MSD, 2016, pp. 1-2. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/hogar/f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/gravedad-de-las-reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos#>.

SUÁREZ, J; et al. Sapiens. “Influencia de la obesidad pregestacional en el riesgo de preeclampsia/eclampsia”. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* vol. 15, n°4 (2013), (Cuba) pp. 3-11.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y CENSOS. *Compendio estadístico del Ecuador.* [en línea]. Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Normatización, 2016. p. 90. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio%202016%20DIGITAL.pdf>.

VALDÉZ, M. y HERNÁNDEZ. “Factores de riesgo para preeclampsia”. *Rev Cub Med Mil* [en línea], 2014, (Cuba), 43(3), pp. 307-316. [Consulta: 5 enero 2019]. ISSN 1561-3046. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000300005.

VARGAS, V.M., ACOSTA, G. y MORENO, M.A. “La preeclampsia un problema de salud pública mundial”. *Rev Chile Ginecol Obstet* [en línea], 2016, (Chile), 19(4), pp. 471-476. [Consulta: 15 diciembre 2018]. ISSN 13303651. DOI 10.4067/S0717-75262012000600013. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v77n6/art13.pdf>.

VÁSQUEZ, L. “ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO”. *Revista Médica Sinergia* [en línea], 2017, (S.l.), 2(3), pp. 12-15. [Consulta: 5 enero 2019]. ISSN 2215-4523. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms173c.pdf>.

VÁZQUEZ, Alfredo; et al. Sapiens. “Trastornos hipertensivos del embarazo”. *Rev Med Ramón González Coro* [en línea], 2015, (La Habana-Cuba), 7(1), pp. 1-10. [Consulta: 5 enero 2019]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v44n3-4/med103-405.pdf>.

VOTO, L. *Hipertensión en el embarazo* [en línea]. S.l.: s.n, 2017. pp. 1-16. [Consulta: 15 diciembre 2018]. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/hta_embarazo.pdf.

WAGNER, P. “Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos”. *Rev Peru Ginecol Obstet.* [en línea], 2002, (Perú), 64(2), pp. 175-184. [Consulta: 5 enero 2019]. ISSN 2304-5132. DOI: 10.31403/rpgo.v64i2075. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000200004.

ANEXOS

Anexo A: Oficio de solicitud de autorización emitido al HGOIA



ESPOCH

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Of. No.11. EBQF-FC.2019
Riobamba, enero 09 del 2019

Doctor
Humberto Navas L.
GERENTE DEL HOSPITAL GINECO OBSTETRICO ISIDRO AYORA
Presente


No. Ingreso: 457
Hora: 9:36
Fecha: 15.01.19
El
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstetrico
"Isidro Ayora"

De mi consideración:

Reciba un atento y cordial saludo de quienes hacemos la Facultad de Ciencias, Carrera de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, al tiempo que conociendo su alto espíritu de colaboración con los Centros de Educación Superior, le solicito muy comedidamente autorice a las señoritas Geovanna Lissette Coloma Coloma, con CI. 185027634-4 para el desarrollo de su Proyecto de Trabajo de Titulación "IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA" y de la Srta. Fernanda Carolina Guaygua Silva con CI. 180439681-8 para el desarrollo de su Proyecto de Trabajo de Titulación "EVALUACIÓN DELAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA" con la finalidad de realizar el estudio de Farmacia Hospitalaria, autorizando a quien corresponda preste todas las facilidades necesarias para que la mencionada estudiante pueda realizar su Trabajo de Titulación requisito, para poder graduarse, el mismo que está aprobado por la Unidad de Titulación y que tendrá como Tutora a la BQF. Gisela Pilco Docente de la Carrera.

Particular que comunico para fines pertinentes.

Atentamente,


Dra. Janneth Gallegos Núñez
DIRECTORA CARRERA DE
BIOQUÍMICA Y FARMACIA



Archivo

Mónica M.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
COORDINACIÓN ZONAL 9-5-100
No. Ingreso: 456
Hora: 9:36
Fecha: 15.01.19
El
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstetrico
"Isidro Ayora"

Anexo B: Oficio emitido al generante del HGOIA



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Riobamba, 26 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

AV/MS MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
EDIFICIO ADMINISTRATIVO - SALUD
No. Ingreso: 2204
Hora: 11:10
Fecha: 26-02-19
EJ
Secretaría de la Gerencia
Hospital Gineco Obstétrico
"Isidro Ayora"

Presente.-

Con un saludo fraterno me dirijo a usted y a la vez pido se me autorice realizar una investigación para que pueda realizar mi trabajo de Titulación requisito para poder graduarme. El tema de la investigación es: "Identificación de los Resultados Negativos asociados al uso de Sulfato de Magnesio en Enfermedad Hipertensiva Gestacional en pacientes hospitalizadas del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora".

Al finalizar el estudio, me comprometo a entregar los resultados obtenidos durante la investigación, para que los mismos sirvan a la institución.

En espera de que este pedido sea atendido favorablemente, me suscribo de usted,

Geovanna Lissette Coloma Coloma
185027634-4
Tel: 0984552913
email: geovanna.coloma@epoch.edu.ec

Adjunto:

1. Protocolo de la Investigación
2. Aval de la Investigación emitida por la Institución



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec

Anexo C: Aprobación del protocolo de investigación



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Memorando Nro. HGOIA – PACG – 1978

Quito, 11 de abril del 2019

Dr. Humberto Navas López
GERENTE HGOIA

En relación al protocolo de la investigación, "IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO [...]", realizado por la GEOVANNA LISSETTE COLOMA COLOMA, estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, se sugiere aprobar la investigación y que la autora se comprometa a presentar un ejemplar de la investigación culminada.

Dra. Linda Arturo Delgado
Delegada Asesoría Metodológica
Comité de Docencia e Investigación

Adj. Protocolo original

11 abril 2019

Iskenob

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
SECRETARÍA DE SALUD
4183
Hora: 14:02
Fecha: 11-04-2019
Nº: 1978
Secretaría de Salud Pública
Hospital Gineco-Obstétrico
"Isidro Ayora"

Anexo D: Acta de confidencialidad



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

ACTA DE CONFIDENCIALIDAD
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 26 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo Geovanna Lissette Coloma Coloma, con número de cédula de identidad 185027634-4 estudiante de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Soy consciente de la importancia de mis responsabilidades en cuanto a no poner en peligro la integridad, disponibilidad y confidencialidad de la información que maneja el “HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA”

Me comprometo a no divulgar, revelar o reproducir por ningún medio la INFORMACIÓN CONFIDENCIAL y a no utilizarla para cualquier otra finalidad distinta que no sea para la realización del proyecto de investigación cuyo tema es: “Identificación de los Resultados Negativos asociados al uso de Sulfato de Magnesio en Enfermedad Hipertensiva Gestacional en pacientes hospitalizadas del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora”

Atentamente:

Geovanna Lissette Coloma

C.I: 185027634-4

Estudiante



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec

Anexo E: Declaración de anonimización de datos



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

DECLARACIÓN DE ANONIMIZACIÓN DE DATOS
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 26 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo, Geovanna Lissette Coloma Coloma, en calidad de investigadora del Trabajo de Titulación a realizarse con el tema: "IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA"

Con la finalidad de mantener la confidencialidad de la información a obtener de las pacientes participantes y cumplir con el uso exclusivo de datos para la información, emito la siguiente declaración de anonimización de datos.

Por la presente DECLARO QUE:

1. Para lograr la identificación y análisis de los datos, se asignará a cada paciente un número, con lo que los lectores no conocerán a los participantes.
2. Toda la información a obtener de la siguiente investigación solo podrá ser manipulada por el investigador y la institución.
3. La información a obtener será de uso único y exclusivo para ésta investigación
4. Lo que hago constar a fin de que el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora emita el informe correspondiente.

Atentamente:

Geovanna Lissette Coloma
C.I: 185027634-4
Estudiante



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec

Anexo F: Declaración de uso exclusivo de datos para la investigación



HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA – COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

DECLARACIÓN DE USO EXCLUSIVO DE DATOS PARA LA INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Riobamba, 26 de febrero de 2019

DOCTOR

HUMBERTO NAVAS LÓPEZ

GERENTE

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Presente.-

Yo, Geovanna Lissette Coloma Coloma, en calidad de investigadora del Trabajo de Titulación a realizarse con el tema: "IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA"

Por la presente DECLARO QUE:

1. Para lograr la anonimización de los datos, se asignará a cada paciente un número, con lo que los lectores no conocerán a los participantes.
2. El proyecto antes reseñado únicamente requiere de los siguientes datos:
 - Historia clínica del paciente participante previo consentimiento informado
 - Resultados de laboratorio clínico
 - Perfil de seguimiento Farmacoterapéutico
 - Formato Kardex
 - Formato de reconciliación de medicamentos
3. Esta información será de uso único y exclusivo para ésta investigación
4. Lo que hago constar a fin de que el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora emita el informe correspondiente.

Atentamente:

Geovanna Lissette Coloma
C.I: 185027634-4
Estudiante



Av. Gran Colombia N. 14-66 Y Sodiro
Teléfono: 593(02)2234520
www.hgoia.gob.ec

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimada participante,

Al ser una estudiante egresada de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Como participante del programa de titulación del comité de docencia de la institución, se prosigue a detallar la información general sobre el estudio a realizar, este proceso será relevante para su posterior consentimiento y ejecución del estudio.

INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Nombre del investigador principal: Geovanna Lissette Coloma Coloma

Centro de investigación: Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora

PARTE I: INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

1. Título de la investigación:

IDENTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS AL USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN ENFERMEDAD HIPERTENSIVA GESTACIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADAS DEL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

2. Objetivo de la investigación:

El objetivo de la investigación es identificar los resultados negativos asociados a la medicación relacionados al manejo farmacoterapéutico de Sulfato de Magnesio en enfermedad hipertensiva en el embarazo en pacientes hospitalizadas en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora en el período mayo-julio 2019.

3. ¿Qué se propone en este estudio?

Para la ejecución de la investigación se propone realizar una revisión diaria de todas las historias clínicas, formato Kardex, formato de reconciliación de medicamentos y del perfil farmacoterapéutico de las participantes hospitalizadas con diagnóstico positivo de preeclampsia con la finalidad de identificar todos los posibles problemas relacionados con la medicación y posibles resultados negativos.

4. ¿Cómo se seleccionan a los pacientes?

Las pacientes serán seleccionadas en base al diagnóstico positivo de preeclampsia y cumplimiento con los requisitos relevantes para la realización del estudio, se tomará en cuenta disponibilidad del área de hospitalización del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

5. Cantidad y edad de los participantes:

La cantidad estimada de participantes será de 150 pacientes, en base al cumplimiento con los criterios de inclusión

6. Tiempo requerido:

El tiempo estimado será tomado en cuenta en base a los días de hospitalización de la paciente.

7. Riesgos y beneficios:

El estudio no conlleva ningún riesgo, el paciente podrá obtener como beneficio la optimización del tratamiento farmacoterapéutico, reduciendo el riesgo de aparición de resultados negativos asociados al uso del sulfato de magnesio en el tratamiento preventivo de eclampsia.

8. Compensación:

No se brindará ninguna compensación económica por participar.

9. Confidencialidad:

El proceso de investigación será estrictamente confidencial. Su nombre no será empleado en ningún informe cuando los resultados de la investigación sean publicados.

10. Participación voluntaria:
La participación por parte de las pacientes que cumplan con los requisitos de la investigación será estrictamente voluntaria.
11. Derecho de retirarse del estudio:
La participante tendrá el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento. No existirá ningún tipo de sanción o represalias.
12. A quien contactar en caso de preguntas:
Investigador (a): Lissette Coloma Celular: 0984552913

Si desea participar en el estudio, favor llenar el talonario de autorización y devolver el formulario al investigador.

AUTORIZACIÓN

Fecha: ____/____/____

Yo,
con documento de identidad C.I. Certifico que he sido informado (a) con la claridad y veracidad debida respecto al proyecto de investigación de la Srta. Geovanna Lissette Coloma Coloma en el cual me ha solicitado participar; que actuó consecuente, libre y voluntariamente como colaborador, contribuyendo a este procedimiento de forma activa. Declaro que no estoy participando en otro proyecto de investigación en este momento, ni lo he hecho en los seis meses previos, a la firma de este consentimiento informado.
Soy conocedor (a) de la autonomía suficiente que poseo para retirarme u oponerme al ejercicio académico, cuando lo estime conveniente sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico. Que se respetará la buena fe, la confiabilidad e intimidad de la información por mi suministrada, lo mismo que mi seguridad física.

Firma de la participante

Numero de contacto de la participante

Investigador

He dado lectura y he aclarado las dudas generadas por el participante del documento de consentimiento informado. Confirmando que la participante ha dado consentimiento libre y voluntariamente.

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado. (Previa solicitud de la participante)

Firma de la Investigadora

_____/_____/_____
Fecha

Cédula de ciudadanía

Anexo J: Perfil de evaluación de RAMs

	ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	NO SABE	EAM1	EAM2	EAM3
1	¿Existen informes previos acerca de esta reacción?	+1	0	0			
2	El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0			
3	La reacción adversa ¿mejoro al interrumpir el tratamiento, o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0			
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0			
5	¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0			
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	+1	0			
7	¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0			
8	¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0			
9	¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0			
10	¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0			
	TOTAL						
	RAM Definitiva: PUNTUACIÓN >9 RAM Probable: PUNTUACIÓN 5-8 RAM Posible: PUNTUACIÓN 1-4 RAM Dudosa: PUNTUACIÓN < 0						