



UNIVERSIDAD DEL SINÚ
Elías Bechara Zainúm
Seccional Cartagena

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DE PÉPTIDO
NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP) EN GESTANTES POR ENCIMA
DE LA SEMANA 28 CON PREECLAMPSIA SEVERA**

ENRIQUE CHEN FORERO

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINÚM
SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**



CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

2018

UNIVERSIDAD DEL SINÚ

Elías Bechara Zainúm

Seccional Cartagena

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DE PÉPTIDO
NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP) EN GESTANTES POR ENCIMA
DE LA SEMANA 28 CON PREECLAMPSIA SEVERA**

ENRIQUE CHEN FORERO

Tutores

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ

MD. Esp. Medicina Interna y cuidado intensivo

M. Sc. Epidemiología Clínica

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON

MD. M. Sc. Salud Pública

MAURICIO ERNESTO OROZCO UGARRIZA

Bacteriólogo M. Sc. Genética Molecular

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINÚM

SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

**ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2018

TABLA DE CONTENIDO

1. PROBLEMA	14
2. JUSTIFICACIÓN	16
3. OBJETIVOS	17
3.1. OBJETIVO GENERAL	17
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4. MARCO TEÓRICO	18
4.1. MARCO LEGAL	22
5. METODOLOGÍA	26
5.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	26
5.2. POBLACIÓN	26
5.2.1. <i>Población marco o referencia</i>	26
5.2.2. <i>Población de estudio</i>	26
5.2.3. <i>Población sujeto de estudio</i>	26
5.3. MUESTRA Y MUESTREO	27
5.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	27
5.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	30
5.5.1. <i>Fuentes</i>	30
5.5.2. <i>Fases</i>	30
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
6. RESULTADOS	33
7. DISCUSIÓN	36
8. CONCLUSIONES	37
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.	19
Tabla 2. Características generales de la muestra de estudio	34
Tabla 3. Comparación del comportamiento de la TA y otros paraclínicos por grupo de resistencia o no al labetalol	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Análisis por curva ROC de los valores de BNP como predictores de resistencia a labetalol

36

1. PROBLEMA

Aproximadamente 500.000 mujeres mueren al dar a luz cada año en todo el mundo, de estas muertes, se estima que los trastornos hipertensivos del embarazo representan el 16% en los países desarrollados, y el 9% en África y Asia . En el caso de la Preeclampsia, se estima que esta patología complica entre e 2% al 8% de los embarazos y que en las nulíparas alcanza una incidencia de aproximadamente el 7% .

En general se estima que del 10% al 15% de las muertes maternas están asociadas a Preeclampsia y Eclampsia . Como complicación de gran impacto, se estima que entre el 10 al 20% de casos con Preeclampsia severa desarrollan Síndrome de HELLP . Adicionalmente se afirma que el daño a órgano blanco puede alcanzar cifras considerables, como es el caso de la falla renal aguda la cual se ha descrito hasta en un 36% . En América Latina y el Caribe, la preeclampsia tiene una incidencia particularmente elevada, pues se estima que los trastornos hipertensivos del embarazo en esta región son responsables del 25,7% de las muertes maternas .

La fisiopatología de la preeclampsia ha sido profundamente estudiada, pero aún no se ha dilucidado de forma clara, teniendo actualmente más valor científico la anomalía en la invasión del trofoblasto. Sin embargo una teoría inquietante, y en torno a la cual recientemente se ha reanudado interés son las mujeres con preeclampsia severa como causa más común de sobrecarga cardiaca en un entorno obstétrico relacionado con los niveles elevados de Péptido Natriurético Cerebral

de tipo B (BNP) (8). El BNP es liberado en sangre cuando los miocitos se exponen al estiramiento o isquemia, este péptido considerado un predictor independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares en varias poblaciones de pacientes diferentes (6). Recientemente, series de casos pequeños han sugerido que los niveles séricos elevados de BNP durante el embarazo se asocian con preeclampsia, morbilidad cardiovascular y parto prematuro (7), esto ubica al BNP como un biomarcador potencial para desenlaces adversos en Preeclampsia, sumado a la utilización de pruebas no invasivas de monitorización el gasto cardíaco e hipoperfusión como el lactato sérico y del déficit de base, que constituyen en conjunto herramientas de bajo costo y de fácil implementación. Sin embargo los estudios realizados en torno al BNP y su relación con la preeclampsia son poco concluyentes y dejan vacíos de conocimiento relacionado con su comportamiento ante determinadas situaciones del campo obstétrico como en las pacientes con hipo o hiperdinamia, resistencia a antihipertensivos y desenlaces adversos materno fetales secundarios.

En la E.S.E. Clínica de Maternidad Rafael Calvo (CMRC) de Cartagena, se atienden anualmente cerca de 9000 partos por cualquier vía, además el protocolo de preeclampsia contempla la utilización del Labetalol como medicamento antihipertensivo de primera línea en conjunto con el Sulfato de Magnesio; sin embargo en la práctica clínica diaria se observa que algunas pacientes, regularmente las que tienen patrón hipodinámico, presentan fracaso o resistencia al manejo con labetalol, lo que lleva a complicaciones propias del uso de este antihipertensivo en la gestante con preeclampsia, destacándose el

edema agudo de pulmón y la falla cardíaca. Dado lo anterior el presente estudio pretende responder a la siguiente pregunta problema:

¿Cómo se comportan los niveles de Péptido Natriurético Cerebral (BNP) en gestantes a término con preeclampsia severa y resistencia al manejo con labetalol?

2. JUSTIFICACIÓN

Predecir la morbilidad mayor secundaria a la preeclampsia es difícil, y la estratificación de riesgo precisa de los pacientes obstétricos de alto riesgo les permitiría a los médicos diseñar planes de atención obstétrica, vigilancia y parto para estos pacientes además de disminuir el ingreso de pacientes a las unidades de cuidados intensivos por complicaciones asociadas en especial en los primeros momentos de la atención, un adecuado manejo antihipertensivo logrando identificar el patrón hemodinámico de la materna y evitando así la resistencia a el labetalol y sus complicaciones ya conocidas. Además de comprender mejor la asociación de BNP elevado en el embarazo con resultados adversos materno fetales asociados.

Muchas razones justifican la realización de este estudio la principal es que es una de las causas más frecuentes de morbilidad materna e ingreso a UCI , en especial en nuestro país , y dar herramientas sencillas para que en hospitales donde no se cuente con los equipos para desarrollar una correcta identificación a través de patrones bioquímicos o de bioreactancia, se logre determinar su patrón hemodinámico y así lograr una correcta intervención farmacológica sin necesidad de estar en un tercer nivel o mientras se logra el traslado a un nivel de mayor complejidad.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de los niveles de Péptido Natriurético Cerebral (BNP) en gestantes por encima de la semana 28 con preeclampsia severa y resistencia al manejo con labetalol en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo y SAS Gestión Salud.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes sanas y las que ingresan con diagnóstico de preeclampsia severa.
2. Determinar valores de BNP en las embarazadas de estudio
3. Comparar el comportamiento del BNP entre las pacientes preeclámpticas con y sin resistencia al labetalol

4. MARCO TEÓRICO

Aproximadamente 500.000 mujeres mueren al dar a luz cada año en todo el mundo, de estas muertes, se estima que los trastornos hipertensivos del embarazo representan el 16% en los países desarrollados, y el 9% en África y Asia . En el caso de la Preeclampsia, se estima que esta patología complica del 2% -8% de los embarazos y que entre las nulíparas alcanza una incidencia de aproximadamente el 7%.

En general se estima que del 10% al 15% de las muertes maternas están asociadas a Preeclampsia y Eclampsia . Como complicación de gran impacto, se estima que entre el 10 al 20% de casos con Preeclampsia severa desarrollan Síndrome de HELLP . Adicionalmente se afirma que el daño a órgano blanco puede alcanzar cifras considerables, como en el caso de la falla renal aguda la cual puede llegar a ser de un 36% en algunos estudios .

En América Latina y el Caribe, la preeclampsia tiene una incidencia particularmente elevada, pues se estima que los trastornos hipertensivos del embarazo en esta región son responsables del 25,7% de las muertes maternas .

En una revisión sistemática, la mayoría de las investigaciones, generalmente de pequeño tamaño, han demostrado que la preeclampsia se asocia con niveles elevados de BNP pero no hay datos suficientes para confirmar que niveles más elevados de BNP en pacientes con preeclampsia identifiquen aquellos en riesgo de

complicaciones cardiovasculares o parto prematuro, aunque los estudios identificados sugieren que esto requiere más investigación. No hay datos disponibles para determinar si la eclampsia está asociada con niveles elevados de BNP. (9)

Recientemente, von Dadelszen et al. usó una combinación de factores clínicos y de laboratorio para identificar qué mujeres con preeclampsia estaban en alto riesgo de desarrollar complicaciones fatales o potencialmente mortales. Los autores identificaron las variables de edad gestacional, dolor de pecho o disnea, saturación de oxígeno, recuento de plaquetas, creatinina y aspartato transaminasas como predictores significativos en el modelo. (10)

Sin embargo, otros autores han advertido que en el último estudio, se utilizaron un gran número de predictores para un número relativamente pequeño de eventos. (11) De hecho, los primeros trabajos demostraron que la incidencia de edema pulmonar en la preeclampsia grave es relativamente baja (2,9% en general, con 30% de estos casos antes del parto y 70% después del parto). (12) Esto está de acuerdo con el estudio reciente sobre la predicción del riesgo, que encontró una incidencia del 3%. (11) Una limitación adicional del modelo descrito por von Dadelszen et al. es que muchos de los factores, como el dolor de pecho, la disnea y la desaturación de oxígeno, aunque son signos clínicos muy importantes, son presentaciones tardías de preeclampsia grave y anuncian el desarrollo inminente de complicaciones potencialmente mortales. Estos signos de advertencia clínicos tardíos pueden no proporcionar suficiente tiempo para la intervención del médico. A la luz de estas observaciones, es deseable un "sistema de

alerta temprana" obstétrico para la preeclampsia y la preeclampsia grave, y esta revisión sistemática sugiere que la medición de los niveles de NP puede ser beneficiosa. De hecho, datos recientes han demostrado que los NP son significativamente mejores que los factores de riesgo clínicos usados tradicionalmente para predecir eventos cardiacos adversos mayores después de una cirugía no cardiaca. (10)

En maternas sanas, no se espera que los niveles de BNP cambien durante el embarazo. (13) Sin embargo, en los embarazos complicados por preeclampsia, parece haber un aumento graduado en los niveles de BNP con una mayor gravedad de la enfermedad.(14)(13) en esa revisión sistemática confirma que la preeclampsia está asociada con niveles de BNP más altos que los medidos en maternas sanas, y sugiere que las complicaciones cardiovasculares y el parto prematuro en mujeres con preeclampsia pueden asociarse con mayores niveles de BNP. Por lo tanto, es posible que la medición de BNP durante el embarazo tenga el potencial de identificar a estos pacientes de alto riesgo más temprano en el camino de la progresión de su enfermedad.

El control eficaz de la presión arterial en el embarazo reduce la tasa de hipertensión grave y las tasas de función hepática materna anormal y trombocitopenia (15). En la población general, la individualización de la presión arterial prescribiendo tratamiento con referencia a los perfiles hemodinámicos subyacentes ahora está bien establecido tanto en el Reino Unido como en la guía nacional de EE. UU Sobre hipertensión, en la que se recomienda el tratamiento según la edad y el origen étnico como indicadores del estado hemodinámico de los pacientes (16-17)

Sin embargo, hay poca investigación en el embarazo sobre la viabilidad y eficacia del uso de la hemodinámica materna para informar el tratamiento individualizado. En un estudio realizado por Division of

Women's Health, King's College Hospital, London, UK el que se creó un modelo para predecir la probabilidad de una respuesta al labetalol, que es el agente de primera línea recomendado en el Reino Unido para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo evaluando las variables demográficas y hemodinámicas entre las mujeres en la presentación con hipertensión con el fin de evaluar cuáles de ellas se asociaron con una respuesta terapéutica a labetalol. La "respuesta" se definió como el mantenimiento del control de la presión arterial <140/90 mmHg durante el embarazo con monoterapia con labetalol. Por medio del análisis de regresión logística, se creó un modelo de predicción para anticipar la respuesta o no respuesta al labetalol. En el primer grupo de estudio, una minoría significativa de mujeres no mostró una respuesta terapéutica al labetalol y en el otro grupo, una proporción alta progresó rápidamente a una hipertensión grave que requirió tratamiento en la unidad de alta dependencia materna. El tratamiento hipertensivo a través de la monitorización hemodinámica materna puede reducir significativamente la incidencia de hipertensión grave y puede identificar a mujeres embarazadas hipertensas con alta o baja resistencia al labetalol y una mayor incidencia de RCIU (18). Cabe resaltar la importancia del estudio CHIPS donde se estudió si era conveniente o no hacer un control estricto de la hipertensión o no, para entender el principio y la importancia del manejo adecuado del patrón hemodinámico materno. Este ensayo aleatorizado mostró que un control menos estricto de la hipertensión materna en el embarazo en comparación con un control estricto no arrojó una diferencia significativa en el riesgo de resultados perinatales adversos, según las tasas de muerte perinatal o de atención neonatal de alto nivel durante más de 48 horas. El control menos estricto (versus estricto) no aumentó

significativamente el riesgo de complicaciones maternas graves en general(15). En contraste, otro metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados que incluyó mujeres embarazadas mostró que un control estricto con betabloqueantes (incluido el labetalol) se asoció con un menor número de complicaciones respiratorias neonatales, pero esto estaba sujeto a posibles sesgos de publicación. (19)

4.1. MARCO LEGAL

Se consideró la normatividad nacional vigente en materia de investigación en salud, para el diseño del presente proyecto. A continuación, se realizan algunas consideraciones pertinentes:

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en Salud", este trabajo se clasifica como investigación con riesgo mínimo, al realizar registro de datos a través de procedimientos comunes, que en este caso es la aplicación de mediciones de la presión arterial y la captura de signos vitales (medición hemodinámica NO invasiva), que son rutina durante la atención hospitalaria y del parto. Por otro lado dado que las intervenciones del estudio como extracción de sangre por punción venosa o arterial en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces durante el tiempo de seguimiento, solo reviste riesgo mínimo definido por protocolos ya existentes, ya que las intervenciones del proyecto en la gestante no modifican la historia natural de la enfermedad y es por ello que se atribuye este nivel de

riesgo al mismo. Adicionalmente, el proyecto cuenta dentro su grupo de investigadores con profesionales en medicina interna y cuidados intensivos, así como obstetricia quienes estarán al frente de la atención de la paciente y garantizarán la adecuada aplicación de los dispositivos y el mantenimiento de los estándares de asepsia, antisepsia y cuidado de la salud para cada uno de los procedimientos que impliquen la toma de muestras de sangre. El proyecto plantea la vinculación de profesionales de enfermería entrenadas en la realización de punciones venosas y arteriales para las muestras que especialmente se tomarán para este estudio, así como en la fase de recolección y toma de los datos de los dispositivos biomédicos (Abviser® y NICOM®).

El uso de sonda vesical, es importante anotar que solo se hará en pacientes que requieren esta por su condición médica subyacente (vigilancia de la diuresis por el uso de sulfato de magnesio en pacientes preeclámpticas severas que se extiende usualmente hasta 24 horas postparto, o para vaciamiento vesical en pacientes sanas programadas electivamente durante la operación cesárea). Se debe tener en cuenta que en este estudio no se realiza ninguna intervención adicional a los que generalmente se le realiza a toda paciente con preeclampsia severa respecto a los casos y con cesárea programada respecto de los controles, ya que en dichas pacientes la colocación de una sonda vesical es un procedimiento rutinario durante su tratamiento. Tampoco se realizará modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el mismo.

Todas las pacientes serán invitadas a participar de forma voluntaria, se informará que los datos recolectados serán tratados de forma anónima,

sólo utilizada con fines académicos y revisada solo por el equipo de investigación como datos grupales, sin entrar a identificar sujetos puntuales.

En el caso de que la gestante sea una menor de edad (14 a 17 años) se le explicará en términos sencillos el procedimiento a realizar hasta que sea entendido por completo por la menor y firmará el asentimiento informado además del consentimiento informado firmado por los padres o tutores legales de la menor, salvaguardando los aspectos bioéticos y jurídicos dentro de los procesos de inclusión y promoción de la autonomía del adolescente en la toma de decisiones, dentro los derechos de los niños, las niñas y los adolescentes, tanto en el ámbito asistencial como en la participación en protocolos experimentales.

Atraves del asentimiento informado, se interpreta al adolescente como un sujeto activo en el ejercicio de sus derechos con una libertad en formación, que merece una protección constitucional preferente; donde su autonomía y su razonamiento moral se encuentran en un proceso continuo de desarrollo, siendo vulnerable, por tal razón requiere de un acompañamiento en los procesos de toma de decisiones como lo son de sus padres o representantes legales en orden de proteger al menor (20,21)

En la práctica clínica en Colombia el Asentimiento no es un documento que exhiba legitimidad en términos jurídicos; su validez se fundamenta en el contenido moral del proceso, fomentando en el niño y adolescente su participación en la toma de decisiones con respecto a los procesos de salud y enfermedad. En el contexto de las prácticas de investigación,

el asentimiento informado si ostenta un valor jurídico y un carácter vinculante; el rechazo del menor es siempre taxativo (22,23)

Wendler determina que la edad de 14 años podría proponerse como un umbral aceptable para legitimar el asentimiento del menor en la participación en ensayos clínicos ya que a esta edad se alcanza el atributo del altruismo. Además la jurisprudencia en Colombia distingue la categoría de Menores adultos entre los 14 años y antes de los 18 años cumplidos, según lo cual gozan de Capacidad relativa pudiendo en forma libre y autónoma realizar determinados actos (19). Otra figura jurídica que respalda esta edad es la del menor emancipado, entendido como el menor de edad que vive por fuera del control parental y puede ser de tipo voluntaria o legal. Una de los criterios es el matrimonio y en Colombia la edad mínima de consentimiento sexual es de 14 años; misma edad definida como mínima para contraer matrimonio (20,21)

La ley colombiana promueve la protección integral de las libertades, derechos y garantías fundamentales de los niños, niñas y adolescentes, a quienes se les considera como sujetos titulares de derecho, siendo respaldados por los derechos jurídicos nacionales e internacionales como: La Constitución Política Colombiana(en sus artículos 42, 44 y 46), la Declaración Universal de los Derechos Humanos, la declaración de los derechos del niño(Ratificada por la Ley 12 de 1991), La convención Internacional de los Derechos de los niños y niñas(1989), La Ley 1098 de 2006 (Código de la infancia y adolescencia (22,23).

Con la presente investigación protegemos a la adolescente en su desarrollo armónico e integral en el pleno ejercicio de sus derechos,

manteniendo la premisa del interés superior del niño y adolescente y su condición como sujeto titular de derechos; siendo el epicentro de la moderna doctrina jurídica sobre Infancia y Adolescencia.

La presente investigación será sometida a valoración por un comité de ética.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional analítico de corte transversal prospectivo, anidado en un estudio de cohorte.

5.2. POBLACIÓN

5.2.1. Población marco o referencia

Gestantes desde la semana 28 con preeclampsia severa atendidas en la Clínica Maternidad Rafael Calvo y SAS Gestión Salud de Cartagena

5.2.2. Población de estudio

Gestantes desde la semana 28 con preeclampsia severa atendidas en la Clínica Maternidad Rafael Calvo y SAS Gestión Salud de Cartagena

5.2.3. Población sujeto de estudio

Gestantes desde la semana 28 con preeclampsia severa atendidas en la Clínica Maternidad Rafael Calvo y SAS Gestión Salud de Cartagena entre Enero a Abril de 2018 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de inclusión**

Pacientes entre 15 y 49 años

Gestantes desde la semana 28 confirmado por fecha de última menstruación confiable o ecografía del primer trimestre

Programadas a cesárea electiva o de urgencias

- **Criterios de exclusión**

Pacientes quienes no den su consentimiento para la toma de muestra del estudio

Embarazo gemelar

5.3. MUESTRA Y MUESTREO

Dada la condición de estudio piloto, todo paciente que acepto el consentimiento informado para la toma de muestra de BNP.

5.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento al momento del parto	Cuantitativa continua	No aplica

Estado civil	Se refiere a la condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Cualitativa nominal categórica	Soltera Casada Unión libre Separada Divorciada Viuda
Municipio	Se refiere al nombre del municipio de residencia de la paciente descrito en la historia clínica	Cualitativa nominal categórica	-Cartagena -No descrito -Depende de los hallazgos de la historia clínica
Barrio	Se refiere al barrio de Cartagena en el cual reside la paciente descrito en la historia clínica. Si la residencia es otro municipio diferente a Cartagena se responde como No Aplica	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la historia clínica
RSSS	Es la forma como se brinda un seguro que cubre los gastos de salud a los habitantes del territorio nacional, colombianos y extranjeros	Cualitativa nominal categórica	Vinculado Subsidiado Contributivo Especial Particular
Edad gestacional	Semanas de duración del embarazo en el momento del parto vaginal	Cuantitativa continua	No aplica
Paridad	Número de partos que ha tenido se vaginal o cesárea.	Cuantitativa discretas	

Gestación	Numero de embarazo que ha tenido incluyendo las pedidas.	Cuantitativa discretas	
Antecedente de preeclampsia	Si ha tenido antecedente de Preeclampsia en embarazos anteriores.	Cualitativa nominal categórica	Si No
BNP	Niveles de péptido natriurético cerebral cuantificado con ...	Cuantitativa continua	No aplica
Resistencia a Labetalol	Si presente respuesta antihipertensiva o no al momento del uso de labetalol.	Cualitativa nominal categórica	Si No
Patrón hemodinámico	Condición hemodinámica materna durante la preeclampsia que condiciona a una respuesta al manejo antihipertensivo o a complicaciones posteriores.	Cualitativa nominal categórica	Hipodinamico Hiperdinamico
Complicaciones		Cualitativa nominal categórica	Si No
Complicaciones Maternas	Presencia o ausencia de : edema de pulmón, ecv, eclampsia, desprendimiento de placenta, HELLP, IRA, encefalopatía hipertensiva, insuficiencia o ruptura hepática, desprendimiento de retina , CID y muerte.	Cualitativa nominal categórica	

Complicaciones fetales	Presencia o ausencia de: RCIU, oligohidramnios, muerte fetal intrauterina.	Cualitativa nominal categórica	
Tiempo de seguimiento		Cuantitativa continua	

Fuente: Autor

5.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.5.1. Fuentes

El presente estudio se basará principalmente en fuentes primarias porque se debe tener acceso a las pacientes durante su ingreso a la institución para atención de la preeclampsia para la consecución de los datos relacionados con el embarazo actual, antecedentes y las mediciones de BNP, definir resistencia a labetalol en las preeclámpticas y patrón hemodinámico.

5.5.2. Fases

FASE 1: Consentimiento por parte del comité de ética de la ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo para acceder a las pacientes en trabajo de parto.

Captación de pacientes

FASE 2: Mediciones de la presión arterial: se realizará una toma de la presión arterial confirmatoria para el diagnóstico de preeclampsia severa por parte del personal entrenado del equipo. Se realizará una toma de presión arterial y pulso, con el tensiómetro automático OMRON

M6, cuyo funcionamiento se basa en el principio oscilométrico. Mide presión arterial y pulso. Gracias a su tecnología avanzada “IntelliSense”, este dispositivo permite un inflado cómodo y controlado que no requiere ajustar previamente la presión ni volver a inflar. El dispositivo almacena un máximo de 90 mediciones y calcula el valor medio en base a las 3 últimas mediciones. Cada medición queda almacenada junto con la fecha y la hora en que se realizó la toma. Para la medición se tendrá en cuenta que sea en un intervalo de tiempo libre de contracción y evitando realizar la medición si en los últimos 30 minutos la paciente ha manifestado haber comido o fumado. La paciente no debe tener prendas que opriman la parte superior de su brazo, debe estar sentada o en posición semi-sentada, con los pies bien apoyados y el brazo debe reposar sobre los muslos en un ángulo de 90 a 120 grados, de tal manera que el brazalete esté a la misma altura que su corazón. El brazalete debe ser colocado en la parte superior de su brazo. La marca de color deberá quedar centrada en el interior del brazo y apuntar hacia el interior del mismo, de manera que el tubo de aire descienda por el interior del antebrazo y quede en línea con el dedo corazón. El manguito se fija alrededor del brazo utilizando el cierre velcro. Se pulsa el botón de INICIO (O/I) y cuando finaliza la medición, el monitor mostrara la presión arterial y el pulso; el manguito se desinfla automáticamente. Se deberá esperar siempre de 2 a 3 minutos antes de hacer una nueva medición de la presión arterial. La presión y el pulso obtenido será el promedio de 3 mediciones, el cual será registrado en la hoja de resultados.

FASE 3, Evaluación hemodinámica: Para esto se utilizará un sistema de Biorreactancia (NICOM®, Chetaah Medical, Inc). Este es un sistema de vigilancia considerado como NO invasivo de monitoreo hemodinámico.

FASE 4: Estas mediciones se realizarán en la paciente preecláptica al ingreso a los 15 minutos de iniciado la terapia antihipertensiva, a los 30 minutos y a la hora.

FASE 5: Se realizarán mediciones de Péptido Natriurético Cerebral o Pro-Péptido Natriurético cerebral (NT-proBNP) (TRIAGUE METER PRO, Alere) a las pacientes Preeclápticas, al momento de la medición inicial de los parámetros hemodinámicos .

FASE 6: Medición de las variables de disfunción orgánica e hipoperfusión: se tendrán en cuenta las mediciones de las diferentes variables consideradas por el médico tratante para establecer el compromiso orgánico, sin influir en la toma de esta decisión por parte del grupo investigador.

Tabulación

- El tiempo de seguimiento (que puede ser a su vez una variable calculada como la diferencia entre dos fechas, la de ingreso y la del desarrollo de falla o disfunción orgánica, y hasta el alta, que serán diferentes en cada individuo). Es una variable cuantitativa y estará expresada en días.
- El estado del paciente al final del seguimiento. Es una variable categórica dicotómica, soliendo asignarse la categoría “1” a quienes tuvieron el evento evaluado (falla orgánica o complicación) y la categoría “0” a los llamados casos censurados, ya sea porque se perdieron durante el seguimiento, porque murieron antes de desarrollar falla orgánica o porque no presentaron el evento final al culminar el tiempo máximo de seguimiento (28 días).

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de variable cuantitativas se analizaron medidas de tendencia central y de dispersión según criterios de normalidad estimada con prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para las comparaciones se utilizaron en variables cualitativas la prueba de χ^2 o Tets Exacto de Fisher según fuera necesario.

6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se presentaron 24 pacientes en la institucion maternidad rafael calvo que cumplieron criterios de inclusion preclampticas severas manejadas con el protocolo secuencial de labetalol y nifedipino según guia de acog para yugular cifras tensionales y monitoreo hemodiamico continuo. se encontro una mediana de edad de 22 años (RIC 20-26). la procedencia mas frecuente fue de la ciudad de cartagena de indias para un 75%, seguido de venezuela para un 16.7%, barranquilla 4.2% y por ultimo marialabaja 4,2%. la ocupacion mas frecuente fue estudiante para un 41.7% seguido de ama de casa par aun 33.3%, desempleada 12.5% por ultimo universitaria 4.2%. estado civil mas frecuente union libre 79.2% y regimen de seguridad que mas frecuente consulto fue el subsidiado para un 79.2%. los antecedentes ginecobstetricos una mediana de 1 (1-2)para la gravidez, mediana de paridad de 0 (1-0), cesarea mediana 0 (0-0), mediana abortos 0 (0-0).

Se observo una frecuencia de resisrtencia al labetalol en un 50% de la muestra.al comparar el comportamiento de las cifras tensionales, se encontro un predominio de tensiones sistolicas y diastolicas en el grupo de resistencia al labetalol en contromparacion con el de no resistencia al labetalol; tensiones arteriales sistolicas basales con una mediana de 160 (148-1690) para el grupo de resistencia y mediana de 142 (155-135) grupo de no resistencia, $p < 0,0218$, posteriormente tas a los 15 minutos con una mediana de 160 (152-160) para el grupo de resistencia y 139 (130 - 142) para el grupo de no resistencia, , $p < 0,0001$, a los 30 minutos tas con mediana de 156 (150 - 165) para el

grupo de resistencia y de 128 (118 - 138) para el de no resistencia, $p < 0,0001$, a los 60 minutos las con mediana de 160 (150 - 161) para el grupo de resistencia y mediana de las 120 (115 - 129) grupo de no resistencia, $p < 0,0001$, en cuanto a la tensión arterial diastólica basal una mediana de 102 (95 - 110) para el grupo de resistencia y de 87 (82 - 91) para el de no resistencia, $p < 0,0025$, se encontró una tads a los 15 minutos de inicio manejo antihipertensivo con una mediana de 100 (90-105) para el grupo de resistencia y de 86 (76-92) para el de no resistencia, $p < 0,0148$; a los 30 minutos una tads con una mediana de 109 (96-110) para el grupo de resistencia y de 79 (74-86) para el grupo de no resistencia $p < 0,0002$; y finalmente a los 60 minutos una tads para el grupo de resistencia con mediana de 121 (114-127) para el grupo de resistencia y de 94 (89-99) para el grupo no resistente al labetalol. No hubo alteración en ninguno de los pacientes de la muestra en su patrón de diuresis.

En el análisis de las pruebas de función de órgano blanco se encontró que las plaquetas presentaron una mediana de 200.000 (169.000-226.000) para el grupo resistente al labetalol y de 160.000 (159.000-181.000) para el no resistente $p < 0,1378$; la función renal evaluada por medio de la creatinina mostró una mediana de 0,80 (0,76-0,90) para el grupo de resistencia y de 0,76 (0,68-1,10) para el grupo de no resistencia. $p < 0,8188$. la función hepática evaluada por medio de la got presentó mediana de 22 (21-27) para el grupo resistente y de 25 (22-28) para el no resistente $p < 0,3398$, el otro parámetro evaluado fue la gpt con una mediana de 12 (10-14) para el grupo de resistencia y mediana de 15 (13-21) para el no resistente $p < 0,0632$. la ldh con una mediana de 420 (279-484) para el grupo

resistente y de 395 (289-453) para el grupo no resistente al labetalol. no se encontro en el presente estudio diferencias significativa o relacion en pacientes resistentes al labetalol con patron hipodinamico marcado por bnp elevado o normal con alteracion el las pruebas de laboratorio de analisis de organo blanco.

Por ultimo se midieron los niveles de peptido natriuretico cerebral (bnp) con una mediana de 397 pg/ml (113-878) para el grupo de resistencia al labetalol y de 91 pg/ml (35-279) para el grupo de no resistencia al labetalol con una $p=< 0,0429$, econtrandose relacion entre niveles elevados de peptido natriuretico cerebral (bnp) en las paciente del grupo de resistencia al labetalol y comparacion con las del grupo de no resistencia. Se hizo un analisis por curva roc de los niveles de bnp como predictor de resistencia al labetalol, este analisis nos muestra como punto de cohorte de bnp un valor $>69,6$, con una sensibilidad de 83,3%, especificidad de 50% y un auc 0,743 , un ic del 95% : 0,525 a 0,897, y un valor de $p=< 0,0178$.

7. DISCUSIÓN

Este estudio se encontro que el grupo que presento bnp por encima de 69 pg/ml , asociado a preeclampsia severa, tuvo cifras tensionales de dificil control en especial con el uso de labetalol como primera linea , esto probablemente asociado a un patron hipodinamico de la paciente el cual no es objeto de este estudio pero que tiene relevancia para entender el desarrollo de una resistencia al labetalol, por lo tanto creemos importante la toma de bnp como predictor para pacientes con peor desenlace maternofetal o de dificil manejo antihipertensivo con el fin de escalar o cambiar la terapia antihipertensiva antes de general efectos colaterales en la materna , nuestro estudio encontro una mediana de 50% de pacientes resistentes al labetalol y que presentaron cifras tensionales sistolicas y diastolicas por encima de las pacientes del grupo de no resistencia asociado a bnp elevado. en el estudio de álvarez-fernández se encontró que

Las concentraciones de bnp aumentaron significativamente en las mujeres con pe versus las que no eran pe. con una sensibilidad del 94% y especificidad del 76% en comparacion con nuestro estudio sensibilidad del 83.3% y especificidad del 50% esta diferencia probablemente debida a el tamaño de la muestra que no hace pensar en ampliarlo para obtener un panorama mas amplio y preciso sobre este marcador bioquimico. En el estudio de verlohren s y perschel fh se encontro en el analisis de bnp dio un area bajo la curva de 69% lo que es muy similar a nuestro estudio para pensar en el bnp como predictor de resultado maternofetal adverso y de resistencia al labetalol.

8. CONCLUSIONES

El uso de BNP en la materna con PE severa con valores elevados, nos orienta a buscar o identificar de manera precoz un proceso de insuficiencia cardiovascular o que estas presenten posteriormente problemas cardiovasculares derivados de un proceso hipertensivo asociado al embarazo.

El uso de BNP en pe severa nos da una visión mas amplia de la fisiopatología de la enfermedad y nos orienta a un manejo no sincrónico antihipertensivo con el fin de ahorrar tiempo para lograr la estabilización de la paciente y no llevarla a complicaciones como el edema agudo de pulmón desencadenado por fármacos o mal manejo farmacológico.

El uso de BNP en la materna con PE severa con valores elevados, nos orienta a buscar o identificar de manera precoz un proceso de insuficiencia cardiovascular o que estas presenten posteriormente problemas cardiovasculares derivados de un proceso hipertensivo asociado al embarazo.

El uso de BNP en pe severa nos da una visión mas amplia de la fisiopatología de la enfermedad y nos orienta a un manejo no sincrónico antihipertensivo con el fin de ahorrar tiempo para lograr la estabilización de la paciente y no llevarla a complicaciones como el edema agudo de pulmón desencadenado por fármacos o mal manejo farmacológico

Se debe ampliar el tamaño de la muestra para demostrar un impacto en los resultados plasmados en el presente estudio

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Seminars in nephrology*. 2011;31(1):33-46. Epub 2011/01/27.
- [2] Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7. Epub 2009/05/26.
- [3]. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. Epub 2009/02/28.
- [4]. Celik C, Gezginc K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Ren Fail*. 2003;25(4):613-8. Epub 2003/08/13.
- [5]. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44. Epub 2010/07/06.
- [6] S. Provenchere , C. Berroeta , C. Reynaud , et al. Concentraciones de péptido natriurético cerebral plasmático y troponina I cardíaca después de la cirugía cardíaca en adultos: asociación con disfunción cardíaca posoperatoria y mortalidad a 1 año
Crit Care Med , 34 (2006) , pp. 995 - 1000
- [7] T. Tsutamoto , A. Wada , K. Maeda , y col. Atenuación de la compensación del sistema peptídico natriurético cardíaco endógeno en la insuficiencia cardíaca crónica: papel pronóstico de la concentración

plasmática de péptido natriurético cerebral en pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática crónica

Circulation , 96 (1997) , pp. 509 – 516

[8] prenatal clinical assessment of NT proBNP as a diagnostic tool for preeclampsia , gestational hypertension and gestational diabetes mellitus. September 29, 2016 pp. 2 / 14

[9] International Journal of Obstetric Anesthesia (2013) 22, 96–103
Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review
pp 100

[10] P. von Dadelszen , B. Payne , J. Li , y col. Predicción de los resultados maternos adversos en la preeclampsia: desarrollo y validación del modelo PIERS complete Lancet , 377 (2011) , pp. 219 - 227

[11] P. Tajik , K. Oude Rengerink , W. Ganzevoort , AH Zwinderman , BW Mol , PM Bossuyt
Predicción de las complicaciones de la preeclampsia
Lancet , 377 (2011) , p. 1313

[12] BM Sibai , BC Mabie , CJ Harvey , AR González Edema pulmonar en preeclampsia-eclampsia severa: análisis de treinta y siete casos consecutivos

Am J Obstet Gynecol , 156 (1987) , pp. 1174 - 1179

[13] JL Resnik , C. Hong , R. Resnik , y col. Evaluación de los niveles de péptido natriurético (BNP) de tipo B en mujeres normales y preeclámpticas

Am J Obstet Gynecol , 193 (2005) , pp. 450 - 454

[14] N. Moghbeli , SK Srinivas , J. Bastek , y col. Péptido natriurético pro-cerebral N-terminal como biomarcador para trastornos hipertensivos del embarazo Am J Perinatol , 27 (2010) , pp. 313 – 319

[15] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2015; 372: 407–417.

[16] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. NICE Clinical Guidelines 127. NICE: London, 2011.

[17] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507–520.

[18] Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension D. STOTT*, I. PAPASTEFANOUP†, D. PARASCHIV*, K. CLARK* and N. A. KAMETAS*‡ *Antenatal Hypertension Clinic, Division of Women’s Health, King’s College Hospital, London, UK; †Leto Maternity Unit, Athens, Greece; ‡Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, Division of Women’s Health, King’s College Hospital, London, UK .
Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 95–103 .

[19] Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002863

[20] REPÚBLICA DE COLOMBIA – CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Código Penal de Colombia. (Ley 599 de 2000). Diario oficial, número 44.097, 24 de julio de 2000. Artículo 208.

[21]. REPÚBLICA DE COLOMBIA— CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Código Civil de Colombia. Artículos 312,313 y 314.

[22]. Londoño P, Londoño S. Los niños que fuimos. Huellas de la infancia en Colombia. Bogotá: Banco de la República, 2012. ISBN 9789586642583.

[23]. Guío RE. El consentimiento informado y sustituto en intervenciones médicas como mecanismo de garantía de los derechos de los niños y las niñas. *Pensamiento Jurídico*.2009, vol. 25, 242.

1. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Seminars in nephrology*. 2011;31(1):33-46. Epub 2011/01/27.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7. Epub 2009/05/26.
3. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. Epub 2009/02/28.

4. Celik C, Gezginc K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. Ren Fail. 2003;25(4):613-8. Epub 2003/08/13.
5. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44. Epub 2010/07/06.

Tabla 2. Características generales de la muestra de estudio

	N	%
Edad Me (RIC)	22 (20 - 26)	
Procedencia		
Cartagena	18	75.0
Venezuela	4	16.7
Barranquilla	1	4.2
Marialabaja	1	4.2
Ocupación		
Estudiante	10	41.7
Ama de casa	8	33.3
Desempleada	3	12.5
ND	2	8.3
Universitaria	1	4.2
Estado civil		
Unión libre	19	79.2
Casada	1	4.2
Divorciada	1	4.2
Soltera	1	4.2
ND	2	8.3
RSSS		
Subsidiado	19	79.2
No Asegurado	3	12.5
Contributivo	1	4.2
ND	1	4.2

Antecedentes GO

G	1 (1 - 2)
P	0 (0 - 1)
C	0 (0 - 0)
A	0 (0 - 0)
E	0 (0 - 0)

Resistencia a labetalol	12	50.0
-------------------------	----	------

Fuente: Autor

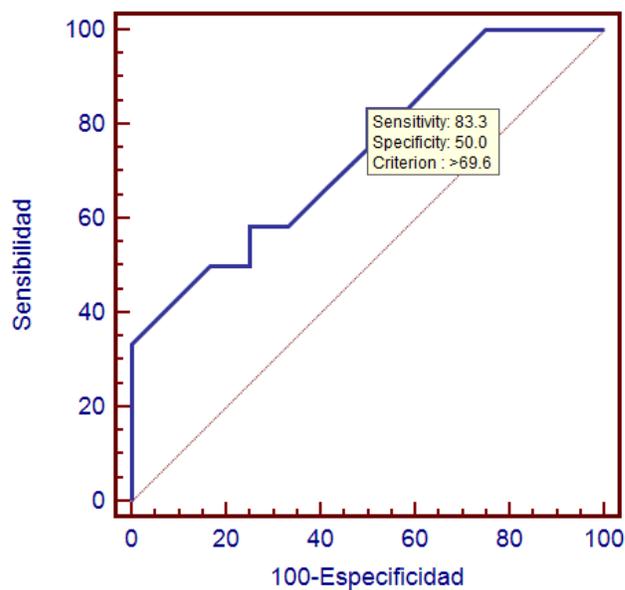
Tabla 3. Comparación del comportamiento de la TA y otros paraclínicos por grupo de resistencia o no al labetalol

	Resistencia N=12	Sin Resistencia N=12	Valor p
IMC	26,39 (25,43 – 29,49)	32,16 (25,54 – 33,70)	0,1189
TAS basal	160 (148 - 169)	142 (135 - 155)	0,0218
TAS 15 min	160 (152 - 160)	139 (130 - 142)	0,0001
TAS 30 min	156 (150 - 165)	128 (118 - 138)	0,0001
TAS 60 min	160 (150 - 161)	120 (115 - 129)	0,0001
TAD Basal	102 (95 - 110)	87 (82 - 91)	0,0025
TAD 15 min	100 (90 - 105)	86 (76 - 92)	0,0148
TAD 30 min	109 (96 - 110)	79 (74 - 86)	0,0002
TAD 60 min	105 (95 - 110)	79 (77 - 84)	0,0008
TAM basal	120 (117 - 125)	106 (99 - 112)	0,0015
TAM 15 min	118 (113 - 123)	103 (93 - 109)	0,0011
TAM 30 min	123 (114 - 127)	95 (88 - 103)	0,0001
TAM 60 min	121 (114 - 127)	94 (89 - 99)	0,0002
Oliguria			

Plaquetas x100.000	200 (169 - 226)	160 (159 - 181)	0,1378
Creatinina	0,80 (0,76 – 0,90)	0,76 (0,68 – 1,10)	0,8188
GOT	22 (21 - 27)	25 (22 - 28)	0,3398
GPT	12 (10 - 14)	15 (13 – 21)	0,0632
LDH	420 (279 - 484)	395 (289 - 453)	0,9013
BNP	397 (113 - 878)	91 (35 - 279)	0,0429

Fuente: Autor

Figura 1. Análisis por curva ROC de los valores de BNP como predictores de resistencia a labetalol



Punto de corte	Se ns	IC 95%	Es p	IC 95%	AU C	IC 95%	Valor p
>69,6	83,3	51,6 – 97,4	50,0	21,2 – 78,8	0,743	0,525 a 0,897	0,0178

Fuente: Autor