



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
ISSSTE PUEBLA**

TESIS

**USO COMBINADO DE CALCIO Y ASPIRINA COMO PREVENCION
SECUNDARIA PARA PREECLAMPSIA**

*QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA*

PRESENTA:

DR JOSÉ LUIS MONLUI RINCON

**ASESOR EXPERTO:
MANUEL GARCIA ROMERO**

**ASESOR METODOLOGICO:
QFB MARIA ELENA HERNANDEZ RAMOS**

PUEBLA, PUEBLA

FEBRERO 2016

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres que han sido los pilares en mi vida, me han dado la confianza en todo momento y su apoyo incondicional, han estado conmigo desde el inicio y no estaría aquí si no fuera por ellos.

Mi madre, ésa mujer que, sacrificando muchas cosas me ha dado su apoyo, sus horas, sus lagrimas, sus risas y todo su amor incondicional para tener al hijo que ha amado desde el nacimiento y por quien espero siempre se sienta orgullosa.

Mi padre ese gran hombre que ha cuidado de mi desde siempre, el que ha dado y daría todo por mi sin pestañear, quien siempre está brindando su apoyo y guiándome para ser un mejor profesionista y ser humano.

A mi hijo, mi más grande inspiración y quien es uno de los motores para seguir adelante con esta carrera, por ese ángel que veo crecer día con día y por el que me siento más que bendecido de tenerlo a mi lado.

Por supuesto también a mis maestros que me han apoyado, enseñado desde el primer día que llegue a el hospital y quienes me han sabido formar para alcanzar mi meta de especialidad.

Este logro el día de hoy no es sólo mío, sino de todos aquellos que han estado junto a mi en las buenas y en las malas durante estos 4 años, me siento una persona tan afortunada de tener a tanta que gente que me quiere por la que hoy estoy aquí.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	4
CLASIFICACIÓN.....	4
INCIDENCIA.....	5
FACTORES DE RIESGO.....	6
FISIOPATOLOGÍA.....	6
PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA.....	9
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	14
DIAGNÓSTICO.....	15
TRATAMIENTO.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	19
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICO.....	20
METODOLOGÍA.....	20
RESULTADOS.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
DISCUSIONES.....	28
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS.....	30

INTRODUCCIÓN.

- Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son una de las principales complicaciones obstétricas y de mayor repercusión en la salud materno-fetal.

En la población del ISSSTE y específicamente en el Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE Puebla, no se utiliza algún método de screening, así como tampoco métodos para prevención de la Preeclampsia.

Existe abundante literatura donde se describe el uso de múltiples medicamentos y suplementación que disminuye el índice de Preeclampsia, específicamente disminuyendo el riesgo de Preeclampsia precoz (< 32 semanas).

Es por esto que hemos decidido realizar un estudio experimental con el uso combinado de 2 suplementos ya revisados en la literatura mundial usados por separado, y en este caso hacer una revisión sobre su efecto con su uso combinado.

El análisis de las muchas intervenciones recomendadas para evitar o retrasar el comienzo de la preeclampsia revela que el complemento dietético con calcio y el tratamiento profiláctico con dosis bajas de aspirina son terapias prometedoras, según los resultados de estudios pequeños, aleatorios y controlados por placebo, pero los resultados de los estudios de gran tamaño y multicéntricos son generalmente desalentadores. Estos resultados poco favorables obtenidos en estudios multicéntricos de gran tamaño pueden explicarse en parte por la falta de criterios estrictos de inclusión, iniciación tardía del tratamiento, uso de parámetros del resultado poco claros, períodos diferentes de ingestión de la aspirina y escasa aceptación de las pacientes.

CLASIFICACIÓN.

Los estados hipertensivos del embarazo se clasifican en:

Hipertensión inducida por la gestación

Presencia de hipertensión (TAs = o > a 140 y TAd = o > a 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa.

Hipertensión gestacional:

Los criterios de hipertensión inducida por la gestación más proteinuria menor a 300 mg/L en 24h (3)

Se define preeclampsia como la presencia de hipertensión de al menos 140/90 mmHg asociado o no a la presencia de proteinuria (>300 mg/24h) en un embarazo mayor a 20 semanas. (3)

Se divide en preeclampsia leve y severa dependiendo los criterios ya establecidos por distintos grupos de especialistas:

Preeclampsia leve:

TA diastólica > a 90mmHg después de las 20 semanas de gestación, en 2 ocasiones separadas al menos 4h, en una mujer previamente normotensa, asociado a la presencia de proteinuria mayor a 300mg/L en 24h o 2 + de proteínas en labstick en 2 mediciones repetidas en 4h.

Preeclampsia severa:

Preeclampsia con 1 o más de los siguientes criterios:

TAs = o > 160mmHg y TAd = o > a 110mmHg

Proteinuria > 2g

Transaminasas elevadas

Hemolisis

Dolor epigástrico

Clínica neurológica: cefalea, fotopsias (3)

INCIDENCIA.

La preeclampsia ocurre en un 7.5% de los embarazos en todo el mundo.

Aumenta la tasa de:

Abruptio placentae

Falla renal

Hemorragia cerebral

Falla o ruptura hepática

CID

Edema agudo pulmonar

Progresión a eclampsia

Alrededor del 10 al 15% de muertes en embarazo están relacionadas con complicaciones de preeclampsia.

En México constituye la principal causa de muerte materna.

El único tratamiento curativo y definitivo consiste en la interrupción oportuna del embarazo para extraer la placenta. (6)

Una mujer muere cada 7 minutos por preeclampsia según la OMS.

Cuando se presenta antes de las 32 semanas, tiende a ser más agresiva, pues se asocia con una mortalidad materna 20 veces mayor, en comparación con la que se presenta al término de la gestación (≥ 37 semanas). (6)

FACTORES DE RIESGO.

Nuliparidad
Preeclampsia en embarazo previo
Edad mayor a 40 y menor a 18
Historia familiar de preeclampsia
Hipertensión crónica
Enfermedad renal crónica
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Enfermedades del tejido conectivo
Diabetes (mellitus y gestacional)
Gestación múltiple
Índice de masa corporal elevado
Raza negra
Hidrops fetal
Restricción del crecimiento intrauterino inexplicable
Mola hidatiforme
Susceptibilidad genética

Mujeres con datos de preeclampsia severa durante el 2do trimestre aumentan el riesgo de preeclampsia en el siguiente embarazo de un 25 – 65%.

Mujeres sin síntomas ni datos de preeclampsia severa únicamente aumenta el riesgo de un 5 a 7% de padecer preeclampsia en el siguiente embarazo
(4)

FISIOPATOLOGÍA.

La placenta juega un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia (placentación anormal) y disminución de la perfusión placentaria.

La isquemia placentaria conduce a una activación y disfunción endotelial vascular materno conduciendo a un aumento de la producción de endotelina, tromboxano, angiotensina II.

Disminución de vasodilatadores:

Oxido nítrico y prostaciclínas. (7)

Lo anterior da lugar a aumento en las resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación del sistema de la coagulación y disfunción endotelial. Se traduce en los signos y síntomas clásicos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia son la etapa final de la enfermedad. La alteración en el proceso de invasión trofoblástica es uno de los factores fisiopatogénicos clave.

A nivel clínico es probable que la preeclampsia sea más de una sola enfermedad.

Teoría inmunológica

Mala adaptación materna a los antígenos de la unión feto-placentaria.

La exposición limitada al semen de la pareja es la explicación más plausible del mayor riesgo de preeclampsia en las adolescentes, nulíparas y en multíparas con nueva pareja.

El depósito de líquido seminal en la vagina provoca una cascada de cambios celulares y moleculares que son parecidos a la respuesta inflamatoria.

El factor determinante parece ser el factor de crecimiento seminal de transformación (TGF B1), que inicia una reacción inmunológica contra los antígenos paternos.

(3) (7)

La repetida exposición al semen en el apropiado entorno de citocinas (TGF B1) parece ser esencial para la tolerancia específica a los antígenos de una pareja.

Al inicio de la gestación se acumulan las células Natural Killer (cNK) alrededor del citotrofoblasto que intenta invadir la decidua y miometrio.

Las células NK producen citocinas implicadas en la angiogénesis y regulan factores de crecimiento vascular:

Vascular endotelial growth factor (VEGF)

Placental growth factor (PIGF)

Angiopoyetina 2(3) (7)

Deficiente remodelación vascular materno-placentaria

Durante las primeras semanas de gestación el trofoblasto invade al miometrio y forma *plugs* intraluminales.

Regulan el aporte de oxígeno evitando un aporte excesivo.

En pacientes con preeclampsia se ha visto una alteración en los VEGF y PIGF.

La proteína sFlt1 (antagonista del VEGF) esta aumentada acompañada de niveles más bajos de VEGF y PIGF

Invasión trofoblástica deficiente!!...

Los niveles de sFlt1 en plasma se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

En la fase clínica de la preeclampsia y hasta 5 semanas antes del inicio de la clínica, se han detectado niveles aumentados de sFlt1 y disminución de PIGF.

La administración de sFlt1 a ratas gestantes induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular

(3) (7)

Hipoxia-reperfusión y estrés oxidativo placentario

En paciente con PE se ha descrito niveles elevados de radicales libres a nivel placentario.

La hipoxia/reperfusión es secundaria a una remodelación anormal de las arterias espirales en la PE que conlleva a vasoconstricción/vasodilatación a diferentes niveles.

El estrés oxidativo conlleva a mayor formación de radicales libres:

- Superoxido
- Isoprostanos
- Nitrotirosina

(3) (7)

Activación endotelial e inflamación

La disfunción y la activación endotelial es el mecanismo que explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La disfunción endotelial explica la disminución de agentes vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico)

Mayor sensibilidad a la angiotensina II y a la norepinefrina

En conjunto:

Estado multisistémico con aumento en las resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación de la coagulación y disfunción endotelial.

(3) (7)

Interacción entre la alteración placentaria y la predisponencia materna

Las alteraciones en la invasión trofoblástica y en la inmunotolerancia feto-materna en pacientes con PE son parecidas a las pacientes con RCIU pero sin repercusión materna.

Debe de ser necesario uno más factores predisponentes maternos, además de la presencia de placenta con mayor o menor grado de disfunción para que se desarrolle la enfermedad.

La vía fisiopatológica que más se ha estudiado es la predisposición lipídica. El perfil lipídico observado en la fase aguda se caracteriza por la presencia de hipertrigliceridemia con lipoproteínas de baja densidad (LDL) más densas.

En la práctica clínica se ha tratado de reducir esta morbi-mortalidad, y para ello es necesario instalar medidas preventivas a tiempo.

(3) (7)

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA.

Existen 3 tipos de prevención:

Prevención primaria, prevención secundaria y prevención terciaria.

En la prevención primaria se debe evitar que ocurra una enfermedad.

En la secundaria hay que romper el proceso de la enfermedad antes que aparezca clínicamente.

En la terciaria, una vez aparecida la enfermedad, se previenen sus complicaciones (tratamiento).

(10)

Prevención primaria

Es necesario identificar la mujer con riesgo de preeclampsia y manipular los factores susceptibles de modificación.

La anticoncepción es la única manera de evitar el embarazo y por tanto, que ocurra la preeclampsia. Los métodos de barrera evitan el contacto de los antígenos seminales paternos con los tejidos maternos, e impiden la desensibilización de la futura madre, por lo que, si se desea prevenir preeclampsia, deben evitarse; y en su lugar, utilizar otras medidas anticonceptivas.

Prevención secundaria

Para realizar esta prevención, se debe conocer la fisiopatología de la enfermedad, saber identificar precozmente la enfermedad e instaurar un tratamiento eficaz ante la misma.

En este caso nos dimos a la tarea de la implementación de calcio y aspirina como medida de prevención secundaria. El test más específico para la detección temprana de

preeclampsia es el Doppler de arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre.

El Doppler de las arterias uterinas refleja la perfusión placentaria y se correlaciona con el grado de invasión trofoblástica.

Los estudios muestran que en pacientes donde no se ha establecido una circulación utero-placentaria de baja resistencia presentan mayor riesgo de:

- PE.
- RCIU.
- Muerte intraútero.
- Desprendimiento de placenta.

La sensibilidad del Doppler de AU para la detección de PE es del 50%.

Aumenta hasta 71% en riesgo de padecer PE antes de las 32 semanas.

Disminuye a 37% para detectar pacientes que desarrollaran PE tardía

Se han descrito niveles elevados de sFLT1 y disminución de Placental Index (PI) en sangre materna entre 5 a 14 semanas antes del inicio de la clínica.

Los factores angiogénicos y el Doppler de AU identifican hasta el 89.5% de los casos que desarrollarán PE y/o RCIU antes de las 32 semanas.

El Doppler de AU en el 1er trimestre ofrece una sensibilidad superior al 80% para detección precoz de PE en combinación con antecedentes maternos, TA y marcadores bioquímicos como la PAPP-A y el VEGF165

(3)

Aceite de hígado de pescado

Ácidos grasos de cadena larga (Omega 3) derivados del ácido linoleico.

Los omega 3 originan un cambio en la síntesis de prostanoides que da lugar a inhibición de tromboxano A2.

Se ha demostrado que el aceite de hígado de pescado es útil para alargar las semanas de gestación y aumentar el peso fetal, pero no demostró efecto sobre la incidencia de PE o HG.

La combinación de de aceite de hígado de pescado con calcio demostró una reducción en el desarrollo de PE.

(3)

Calcio

Los estudios que indicaron que había una alteración del metabolismo del calcio en mujeres con preeclampsia y las observaciones de una mayor prevalencia de trastornos hipertensivos inducidos por la gestación en mujeres cuya ingesta dietética de calcio era baja originaron algunos estudios de intervención sobre complementos de calcio durante la gestación.

La mayoría de estudios epidemiológicos reportan una relación inversa entre el consumo de calcio y la incidencia de la EHG.

Desde 1980 se ha recomendado la prevención secundaria de la preeclampsia con calcio y las evidencias indican que la incidencia de preeclampsia es inversamente proporcional al consumo de calcio

La suplementación con Ca mostró una reducción del 32% de incidencia de PE

En una revisión exhaustiva, Bucher et al. [31] identificaron 17 estudios controlados y aleatorios sobre complementos de calcio en la gestación, publicados entre 1966 y 1994, 14 de los cuales cumplieron los criterios metodológicos del metaanálisis. El metaanálisis de estos 14 estudios, que abarcó a 1.218 mujeres gestantes que recibían un complemento dietético de calcio diario de 1,5-2 g, indicó que el complemento de calcio se asociaba con una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, con un cociente de probabilidad de preeclampsia de 0,38 (95% IC, 0,22-0,65) en comparación con el placebo, y con tendencias a la reducción del parto pre- término, retraso del crecimiento fetal y muerte perinatal

La evidencia sugiere que existe un efecto positivo con la ingesta de calcio para prevención de PE.

Se cree que el calcio actúa reduciendo la liberación paratiroidea e intracelular de calcio, disminuyendo con ello la contractilidad del músculo liso. Así se podría evitar el trabajo de parto y parto pretérmino, y tener también un efecto indirecto en la función del músculo liso, al aumentar los niveles de magnesio.

Un estudio australiano reciente de 456 mujeres gestantes nulíparas, que recibieron un complemento diario de 1,8 g de calcio, se encontró más del 50% de reducción del riesgo de preeclampsia y parto pretérmino [33]. Todos los estudios en conjunto demuestran que el complemento del calcio puede tener al menos un efecto preventivo, pero deben realizarse estudios clínicos bien diseñados y controlados.

El suplemento con calcio es fácil de administrar debido a que es potencialmente efectivo, con precio accesible, fácil de conseguir, segura para la madre y el niño, que posiblemente protege contra el riesgo de hipertensión en la infancia.

Aspirina

La aspirina a bajas dosis (<75 mg diarios) se ha usado desde 1986, para prevenir la preeclampsia.

El ácido acetilsalisílico inhibe la enzima que da lugar al TX-A2 en las plaquetas y en el endotelio.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas es selectiva, dependiendo de la dosis de aspirina que se ingiere: una dosis diaria baja, de una magnitud de 0,5-1,5 mg/kg de peso corporal, origina una inhibición dependiente de la dosis de la síntesis del tromboxano plaquetario, obteniendo una inhibición casi completa con 1,5 mg/kg, sin que afecte significativamente a la formación de prostaciclina endotelial.

En 1994, el estudio CLASP publicó los datos de 8.021 mujeres con paridad heterogénea, consideradas con riesgo de sufrir trastornos hipertensivos de la gestación y/o retraso del crecimiento fetal, que recibieron 60 mg de aspirina al día o placebo. Las reducciones observadas en la incidencia de preeclampsia proteinúrica [12%], retraso del crecimiento fetal (11%) y muertes perinatales (20%) en el grupo que recibió aspirina en comparación con el grupo que recibió placebo no fue estadísticamente significativa, pero las dosis bajas de aspirina se asociaron con una reducción importante del parto pretérmino (20%).

Por esta razón, una dosis diaria baja de aspirina puede cambiar el equilibrio biológico prostaciclina-tromboxano a favor de la vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria en mujeres gestantes destinadas a desarrollar un trastorno hipertensivo.

Los estudios recientes indican que la aspirina también podría actuar al nivel de la interacción precoz trofoblasto-decidual.

(3)

Un estudio de la Cochrane demostró que el uso de ASS disminuyó el riesgo de PE en un 15%.

En población de bajo riesgo, el tx con AAS a bajas dosis no tiene efecto significativo en la disminución de incidencia de PE

El efecto beneficioso del ASS dependió de la dosis empleada y el inicio del tratamiento.

A mayor dosis e inicio precoz (antes de las 20 semanas), mejores resultados.

Una dosis diaria de 100 mg de aspirina desde las 12-16 semanas de gestación hasta el parto se asoció con una reducción global pero estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, así como de la incidencia de HIG y preeclampsia en comparación con el placebo.

Actualmente su uso está principalmente recomendado a la población de alto riesgo, a dosis de 100mg de ASS al día y su inicio antes de las 16 semanas de gestación.

(10)

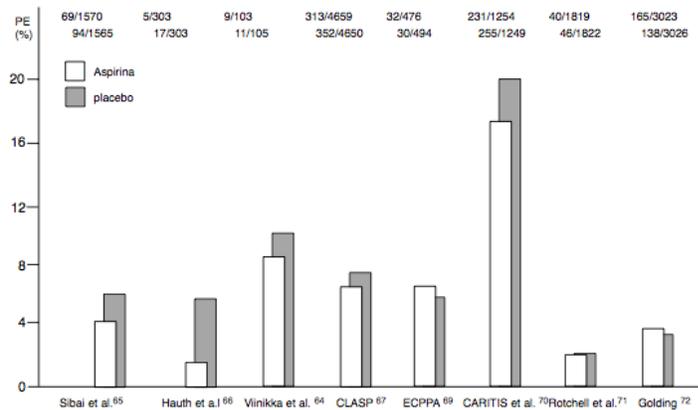


Figura 1. Incidencia de preeclampsia proteinúrica en ocho estudios aleatorios y controlados por placebo de dosis bajas de aspirina, en los que participaron al menos 200 mujeres. La incidencia se presenta como porcentaje y como número de mujeres preeclámpsicas del número total de mujeres de los grupos que recibieron aspirina y placebo. Las diferencias no significativas ($p < 0,05$) se indican por n.s.

Las dosis bajas de aspirina parecen ser seguras para la madre, el feto y el recién nacido. No hay pruebas de que dosis bajas de aspirina en la gestación conlleven un mayor riesgo de hemorragia con la anestesia epidural en el parto

Vitaminas antioxidantes: Vitamina E y C

Los niveles de Vitamina E se incrementan durante el embarazo en relación al aumento de lípidos.

Los niveles de vitamina E en plasma de las mujeres con preeclampsia se encuentran disminuidos.

Se han realizado diversos estudios y no se ha demostrado que su uso sea beneficioso para prevenir la preeclampsia.

Heparina de bajo peso molecular

En placentas de pacientes complicadas con PE o RCIU se ha observado la presencia de lesiones trombóticas.

A nivel de la invasión trofoblástica, la HBPM promueve la diferenciación y la invasión del trofoblasto.

Un estudio realizado reportó que el uso de HBPM por 2 semanas con dosis profilácticas de HBPM mejoró los índices de resistencia del Doppler de las arterias.

(3)

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

En alrededor de 10% de las gestantes desarrollaran preeclampsia < 34sdg

5 % gestantes en el posparto (primeras 48 horas)

25 % de las pacientes desarrollan uno o más de los siguientes signos y síntomas no específicos:

Hipertensión severa (160/110mmhg en dos tomas de al menos 6h

Cefalea severa o persistente

Alteraciones visuales (scotomas, fotofobia, visión borrosa

Dolor abdominal (epigastrio)

Nausea y vómito

Oliguria

Dolor retroesternal

RCIU

Oligohidramnios

Alteraciones mentales

Presentación atípica

Desarrollo de la enfermedad antes de las 20 semanas de gestación

PE > 48h posparto

Hipertensión o proteinuria (**no ambos**)

DIAGNÓSTICO.

- Nuevos Criterios
- ACOG Noviembre 2013

Criteria for the diagnosis of preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient
If systolic blood pressure is ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure is ≥ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient
and
Proteinuria ≥ 0.3 grams in a 24-hour urine specimen* or protein (mg/dL)/creatinine (mg/dL) ratio ≥ 0.3
Dipstick 1+ if a quantitative measurement is unavailable
In patients with new onset hypertension without proteinuria, the new onset of any of the following is diagnostic of preeclampsia:
Platelet count $< 100,000$ /microliter
Serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease
Liver transaminases at least twice the normal concentrations
Pulmonary edema
Cerebral or visual symptoms

* Diastolic blood pressure is determined based upon the fifth Korotkoff sound (disappearance) with patient sitting.

Adapted from: *Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.*

The presence of one or more of the following criteria are features of severe preeclamptic disease

Symptoms of central nervous system dysfunction:
New onset cerebral or visual disturbance, such as:
<ul style="list-style-type: none">• Photopsia, scotomata, cortical blindness, retinal vasospasm• Severe headache (ie, incapacitating, "the worst headache I've ever had") or headache that persists and progresses despite analgesic therapy• Altered mental status
Hepatic abnormality:
Severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by an alternative diagnosis or serum transaminase concentration \geq twice normal, or both
Severe blood pressure elevation:
Systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 110 mm Hg on two occasions at least four hours apart while the patient is on bedrest (unless the patient is on antihypertensive therapy)
Thrombocytopenia:
$< 100,000$ platelets/microL
Renal abnormality:
Progressive renal insufficiency (serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)
Pulmonary edema

In contrast to older criteria, the 2013 criteria do not include proteinuria > 5 grams/24 hours and fetal growth restriction as features of severe disease.

Adapted from: *Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.*

(4)

TRATAMIENTO.

Ya establecido el diagnóstico, el manejo se basa en determinar el estado materno y fetal.

El principal objetivo del manejo es el bienestar materno

La única manera de curar la enfermedad sigue siendo la finalización del embarazo

El manejo depende de las semanas de gestación y el bienestar materno y fetal

Finalización de la gestación

Gestación a término (> 38 semanas)

La PE que inicia > de las 38 sdg sin criterios de gravedad tiene un pronóstico similar al de la población normal.

Aun así, se recomienda la finalización de la gestación mediante la inducción del parto

Cesárea electiva con edad gestacional < 32 semanas y Bishop < 5

A partir de las 34 semanas ante la presencia de PE severa

A partir de la semana 32 previa maduración pulmonar

Menos de 34 semanas ante la presencia de:

Pródromos de eclampsia

Hipertensión severa que no se controle con medicamentos

Falla multiorgánica

Pérdida del bienestar fetal

Eclampsia

(4)

Manejo expectante de la Preeclampsia leve

Ante la presencia de hipertensión y proteinuria, el primer paso es establecer la severidad del cuadro.

Las recomendaciones son:

Ingreso: No es necesario si ambulatoriamente se consigue control

Control TA/12h

Proteinuria cualitativa/24h y orina de 24h (1 o 2 veces x semana)

Analítica: Hemograma, transaminasas, DHL, creatinina, ácido úrico, urea, pruebas de coagulación y PDF bisemanales

Tratamiento:

Reposo: No ha mostrado mejora del pronóstico, mejora la retención hídrica y la perfusión fetal.

El tratamiento hipotensor no está indicado en la mayoría de los casos en la PE leve. Se ha visto que puede empeorar la situación fetal, disminuyendo el flujo placentario.

Se debe evaluar cada caso.

Pacientes con TAs 150-159 y TAd 100-109 de forma persistente se podría iniciar tratamiento vía oral a dosis bajas.

El objetivo del tratamiento es conseguir TAs 140 – 145 y TAs entre 90 y 95mmhg.

Los antihipertensivos de elección son:

Labetalol 50mg/6h (100/6h, máximo 2400mg/día)

Alfa y beta bloqueador adrenérgico reduciendo la presión arterial sistémica.

Hidralazina (10mg vo cada 6h), puede aumentar 10mg en cada toma según el control. (25-50mg/día en 3 a 4 tomas), máximo 200mg/día

Vasodilatador periférico con acción directa en el tejido muscular vascular.

Interfiere con la entrada de calcio al músculo liso vascular

Manejo expectante de la Preeclampsia severa

Siempre que se diagnostique después de las 34 semanas se recomienda la finalización de la gestación.

Antes en las 34 semanas hay evidencia que indican que el manejo expectante puede mejorar el pronóstico neonatal sin empeorar el pronóstico materno.

El objetivo del tratamiento es conseguir TAD preparto entre 90 y 105mmHg y posparto <90mmHg para evitar complicaciones cerebro-cardiovasculares.

Los vasodilatadores potentes originan un descenso en el flujo sanguíneo intervelloso, que

puede originar compromiso fetal.

El **labetalol** se considera el fármaco de primera elección.

La hidralazina se ha asociado a mayor riesgo de hipotensión materna, más cesáreas, DPPNI y Apgar más bajo.

Labetalol (Trandate)

Iniciar con bolo IV 20mg, repetir a los 10-20 min si no se controla la TA (40, 80, 160mg, máximo 220mg)

Continuar con perfusión continua (40-50 – 400mg/6h).

Si la TA no se controla, se aconseja asociar hidralazina.

Hidralazina (Hydrapres)

Iniciar con bolo IV lento de 5mg (máximo 4 bolos en intervalos de 20 minutos).

Continuar con perfusión de 3 – 7 mg/h

Máximo 200mg/día.

Nifedipino (Adalat)

Iniciar con 10mg oral (se puede repetir a los 30min)

Dosis de mantenimiento 10-20mg/6 – 8h

Máximo 60mg/día

La prevención farmacológica de la convulsiones se indicará en todos los casos que cumplan criterios de gravedad.

El fármaco de elección es el Sulfato de magnesio

Sulfato de magnesio (Sulmetin)

Actúa como vasodilatador de la circulación cerebral

Inhibe los receptores de N-Methyl-D-aspartato (NMDA) que regulan el proceso de hipoxia celular e inhibe canales de calcio.

Prevención: Bolo IV 4g en 20min y perfusión IV 1g/h- 1.5g/h

Tratamiento: Bolo IV 4-6g en 5-10min y perfusión 2g/h

Los niveles terapeuticos de magnesemia se sitúan entre 4,8 y 9,6mg/dl.

La recurrencia de las convulsiones a pesar de tratamiento con MgSO₄ es de 5 a 20%.

Se debe continuar el tratamiento al menos 24-48h posparto.

Ante la sospecha de sobredosis administrar Gluconato de calcio a dosis de 10ml al 10% IV en 2min. (1gIV)

(3) (9)

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que la preeclampsia es una enfermedad multisistémica de la cual actualmente se desconoce al 100% su etiología, no es posible la prevención primaria, por lo que se han planteado diversos estudios en su prevención secundaria.

Por lo que en este caso se realiza este estudio comparativo con el uso combinado de aspirina y calcio vs placebo en paciente con alto riesgo de preeclampsia.

HIPÓTESIS.

A través de este estudio se podrá demostrar los beneficios del uso de calcio y aspirina con una menor incidencia de la enfermedad, así como de datos de severidad de la misma, menor complicaciones del recién nacido, por lo que habrá con mejor apego al tratamiento.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la incidencia de preeclampsia en paciente de alto riesgo con uso de calcio vía oral y ácido acetilsalicílico como profilaxis vs placebo.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

Determinar si el uso combinado de calcio y ácido acetilsalicílico desde el primer trimestre de embarazo a paciente con alto riesgo de preeclampsia disminuye la incidencia de padecer la enfermedad.

METODOLOGÍA.

Se seleccionara para el estudio 2 grupos de pacientes: mujeres de entre 16 y 40 años de edad, con embarazos menores a 16 semanas (1ero y 2do trimestre) con alto riesgo de padecer preeclampsia.

Al primer grupo se le administrará profilaxis con Calcio 1.5g vía oral y ácido acetilsalicílico 100mg vía oral cada 24 horas a partir del primer trimestre, El segundo grupo de pacientes de entre 16 y 40 años con los mismos factores de riesgo para preeclampsia se les administrará placebo.

Factores de riesgo:

Obesidad

Tabaquismo

Primigesta

Primer embarazo con pareja actual

Edad materna avanzada

Edad materna joven

Diabetes gestacional

Diabetes tipo 1 y 2

Sx de anticuerpos antifosfolípidos

Coagulopatías

Antecedente de preeclampsia en embarazo previo

Hipertensión crónica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con riesgo de preeclampsia durante el tercer trimestre de embarazo
- Pacientes con diagnóstico actual de preeclampsia
- Pacientes alérgicas al ácido acetilsalicílico

Se llevará control de cifras tensionales 1 vez al día de forma ambulatoria y vigilancia de datos de vasoespasmo.

Se citará a la paciente durante su control prenatal en el Hospital regional de alta especialidad para revisión de cifras tensionales, así como control en la toma de medicamentos.

Las dosis de los medicamentos serán:

Aspirina 100mg vía oral 1 tableta cada 24 horas durante todo el embarazo después del desayuno.

Calcio 1,5g vía oral cada 24h por todo el embarazo.

No existe la necesidad de interrupción en la toma de aspirina previo a si existe interrupción del embarazo vía abdominal ya que no aumenta el riesgo de sangrado.

La interrupción del embarazo será determinada de acuerdo a la edad gestacional y los antecedentes ginecoobstétricos.

Aquellos embarazos menores a 32 semanas con presencia de preeclampsia con datos de severidad, previa maduración pulmonar se interrumpirá el embarazo vía abdominal.

Embarazos mayores a 32 semanas dependerá de los antecedentes obstétricos, así como del estado hipertensivo en el momento

Total de pacientes: 53

1. Grupo de pacientes con Calcio y Aspirina: 29

PACIENTE	EDAD	FACTOR DE RIESGO
Fernandez Reyes Lady Vianney	19	Primigesta
Vasquez Ramirez Gloria	31	Tabaquismo
Hernandez Zapata Ana Lilia	21	Obesidad
Cano Ramos Rubí	19	Primigesta
Alatraste Ruiz Laura	27	Diabetes Tipo 2
Hernandez Flores Aide	18	Primigesta
Silvestre Sanchez Beatriz	28	Preeclampsia en embarazo previo
Trujillo Mendez Alma Iris	31	Hipertensión Crónica
Garcia Silva Barbara	16	Primigesta/Edad materna
Zavaleta Montiel Miriam	20	Tabaquismo/Primigesta
Salgado Garcia Erika	27	Obesidad/Diabetes tipo 2
Dominguez Diaz Norma	32	Diabetes tipo 2/Hipertensión Crónica
Vasquez Ramirez Gloria	33	Preeclampsia en embarazo previo

Islas García Yazmin	39	Edad materna avanzada
Perez Ramirez Yazmin	28	Tabaquismo/Preeclampsia en embarazo previo
Sanchez Perez Karina	37	Edad materna avanzada
Reyes Hernandez Emma	18	Primigesta
Arenas Melendez Griselda	25	Primigesta/Tabaquismo
Guerrero Salvatori Viridiana	26	Primer embarazo con pareja actual
Flores Estrada Maricruz	32	Diabetica tipo 2
Flores Medina Reyna	30	Hipertensión Crónica
Campos Ramirez Blanca	17	Primigesta
Perez Mendez Maria Esther	31	Obesidad/Tabaquismo
Hernandez Rojas Maribel	29	Obesidad/Preeclampsia en embarazo previo
Guerrero Garmendia Laura	24	Obesidad
Reyes García Veronica	38	Edad materna/Obesidad/Preeclampsia en embarazo previo
Amaro Amaro Martha	21	Tabaquismo
Palacios Mejia Angelica	27	Obesidad
Flores Garcia Elvia	25	Diabetes gestacional en embarazo previo

2. Grupo de pacientes con placebo: 24

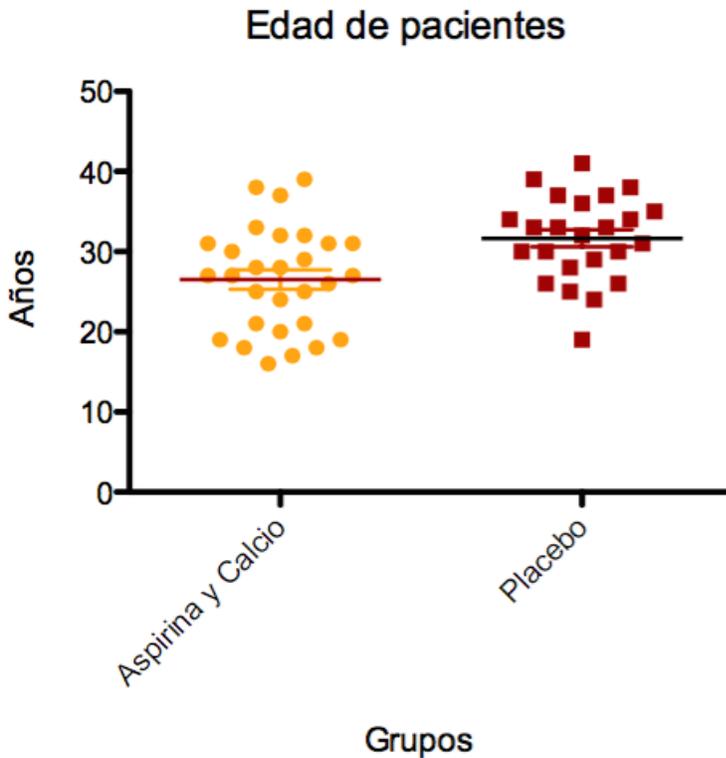
Herrera García Dulce María	19	Edad materna/Primigesta
Robledo Cerezo Rocio	31	Diabetes tipo 2
Hernandez Garcia Rosalinda	29	Obesidad/Tabaquismo
Hernandez Guzman Oralia	37	Hipertensión/Edad materna
Chavez Lopez Ana Laura	26	Primigesta
Robledo Cerezo Rocio	34	Obesidad/Primigesta
Jimenez Vasquez Graciela	39	Edad materna
Lama Lopez Vanesa	37	Diabetes tipo 2/Edad materna
Vazquez Rodriguez Noemi	33	Hipertensión Crónica
Camacho Carvajal Cristina	35	Diabetes gestacional en embarazo previo
Linares Estrada Rebeca	30	Primer embarazo con pareja actual
Bonilla Lazaro Elizabeth	26	Tabaquismo
Lima Zambrano Liliana	36	Hipertensión Cronica
Pastrana Sanchez Adriana	38	Preeclampsia en embarazo anterior
Sanchez Lomeli Cecilia	33	Obesidad
Madrid Garcia Edith	28	Primer embarazo con pareja actual
Castro Romero Alejandra	32	Primigesta
Guadarrama Bahena Rosalba	33	Primer embarazo con pareja actual
Machorro Cebada Silvia	30	Preeclampsia en embarazo previo
Alcala Valdez Xochitl	30	Tabaquismo/Obesidad
Cebada Flores Lourdes	24	Obesidad
Huerta Montero Josefina	34	Obesidad/Diabetes tipo 2

Galindo Olivera Sara	25	Preeclampsia en embarazo previo
Paredes Dominguez Susana	41	Edad materna

Del Grupo con calcio y aspirina:
 3 presentaron preeclampsia con datos de severidad
 5 presentaron preeclampsia sin datos de severidad
 El resto presento cifras tensionales normales (21)
 Mostrados e

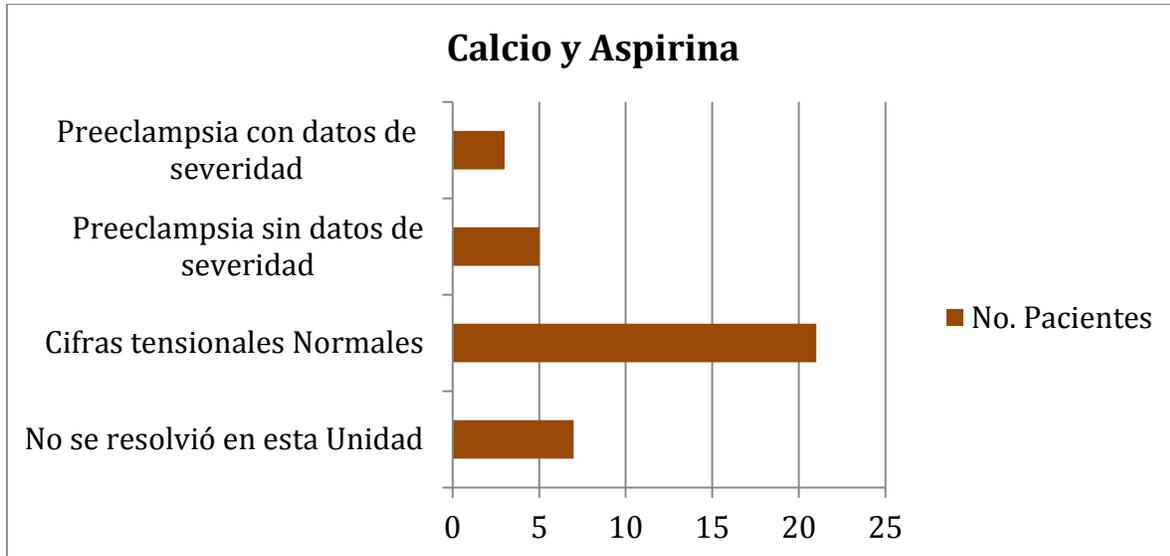
Grupo placebo:
 10 Desarrollaron preeclampsia con datos de severidad
 3 De esas 10 desarrollaron preeclampsia precoz (menor a 34 semanas)
 De las mismas 10 (2) ameritaron manejo en UCI
 Otras 6 presentaron preeclampsia sin datos de severidad
 Las otras 8 normales sin datos de preeclampsia

GRUPO DE EDADES EN AMBOS GRUPOS

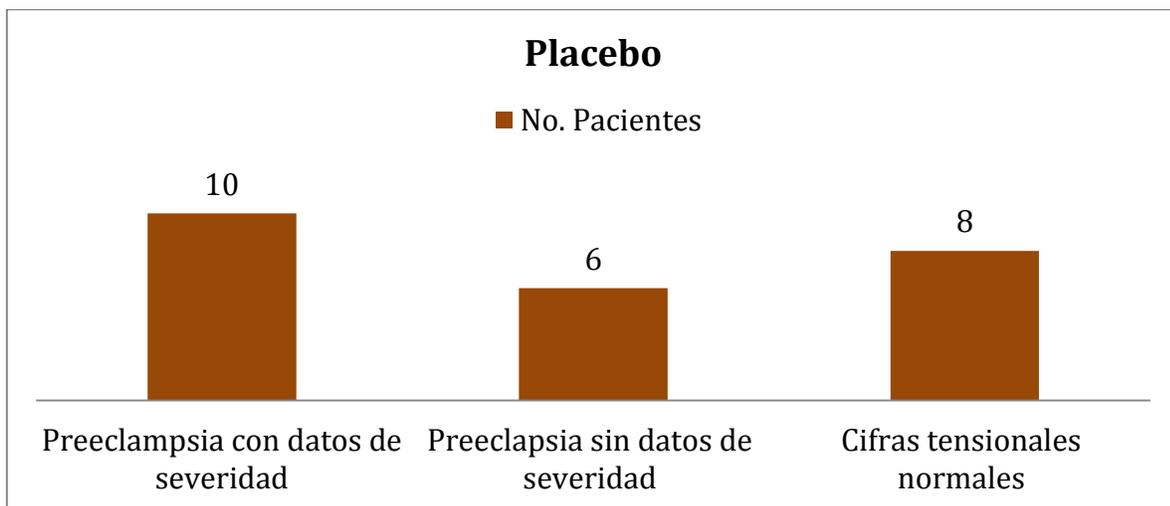


Gráfica 1.

RESULTADOS



Gráfica 2.



Gráfica 3.

Del grupo con prevención secundaria con calcio y aspirina se encontró que 8 pacientes desarrollaron preeclampsia, de las cuales 3 presentaron datos de severidad por cifras de tensión arterial y clínica de vasoespasmo. Todas mayor a 34 semanas. (Gráfica 1)

En el grupo placebo se encontró a 16 pacientes que desarrollan preeclampsia (10 de ellas con datos de severidad y 6 sin datos de severidad), y 8 se encontraron normotensas. (Gráfica 2)

Trujillo Méndez Alma Iris	31	Hipertensión Crónica
Reyes García Verónica	38	Edad materna/Obesidad/Preeclampsia en embarazo previo
Islas García Yazmín	39	Edad materna avanzada

5 más desarrollaron preeclampsia sin datos de severidad: Por cifras de tensión arterial y proteinuria.

Zavaleta Montiel Miriam	20	Tabaquismo/Primigesta
Salgado García Erika	27	Obesidad/Diabetes tipo 2
Palacios Mejía Angélica	27	Obesidad
Flores García Elvia	25	Diabetes gestacional en embarazo previo
Vásquez Ramírez Gloria	31	Tabaquismo

	Grupo de Calcio y Aspirina N: 29 *EEM	Grupo de Placebo N:24 *EEM	P valor
Edad	26.52 ± 1.194	31.67 ± 1.078	0.67
Obesidad	22.04±0.58*	28.65±0.54*	0.73
Primigesta	21.14%	21.42%	0.51
Primigesta/Edad materna	2.32%	67.43%	0.04
Tabaquismo	8.57%	3.42%	0.06
Preeclampsia en embarazo previo	8.57%	5.71%	0.05
Hipertensión crónica	14.28%	5.71%	0.07
Edad materna	20%	17.14%	0.08
Obesidad/DMT2	51.42%	45.71%	0.053
Tabaquismo/Primigesta	12.42%	16.4%	0.09
Diabetes Mellitus	62.85%	62.85%	0.054
DMT2/HAS	42.85%	45.71%	0.059
Tabaquismo/Preeclampsia en embarazo previo	9.44%	5.42%	0.090
TAS	132.7±1.59*	160.4±1.87*	
TAD	86.71±1.26*	100.57±1.25*	
Semanas de gestación ingreso	12.21±0.25*	14.29±0.24*	
PE precoz	0.07*	12.84± 0.06*	

Cuadro 1.

El resto (21 pacientes) permaneció todo el embarazo con cifras tensionales en parámetros normales, sin clínica de vasoespasmo y con perfil preeclámptico en parámetros normales (14) las cuales se resolvieron en esta unidad.

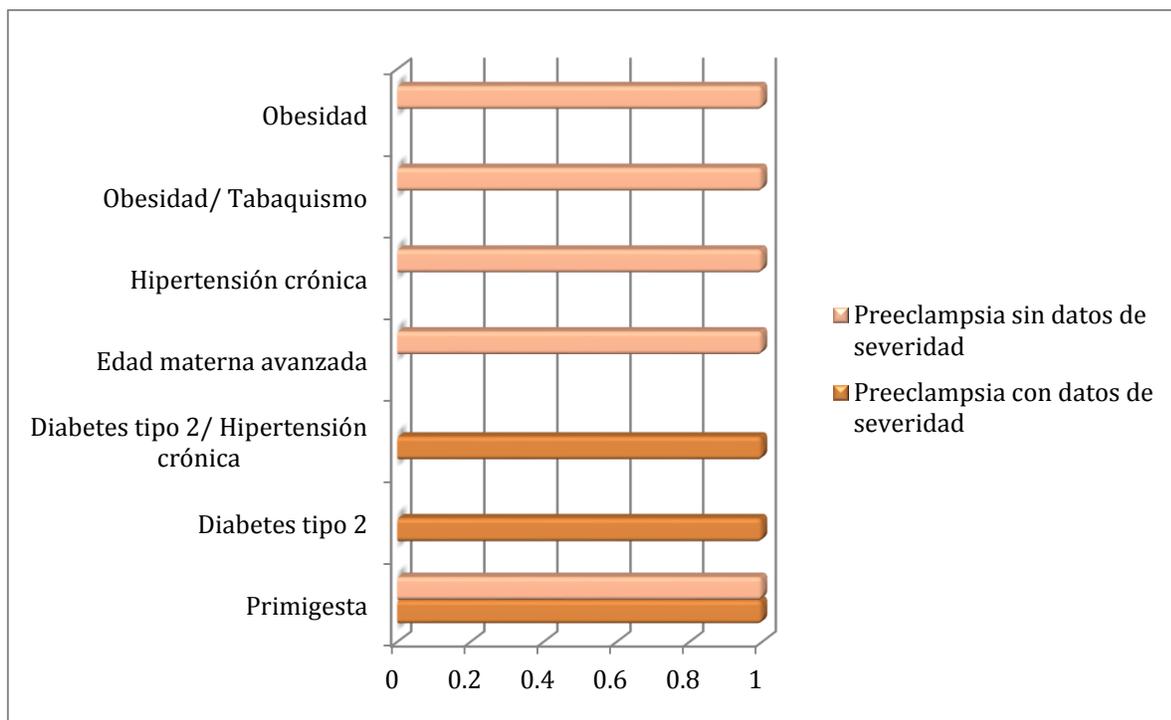
Las otras 7 pacientes hasta las semanas 34 y 37 permanecieron sanas sin resolver el embarazo en esta unidad.

De las 24 pacientes con placebo, 10 pacientes desarrollaron preeclampsia con datos de severidad por cifras tensionales y perfil preeclámptico con elevación de enzimas hepáticas, DHL y proteinuria. De esas, 3 fueron preeclampsia precoz de 31, y 33 semanas.

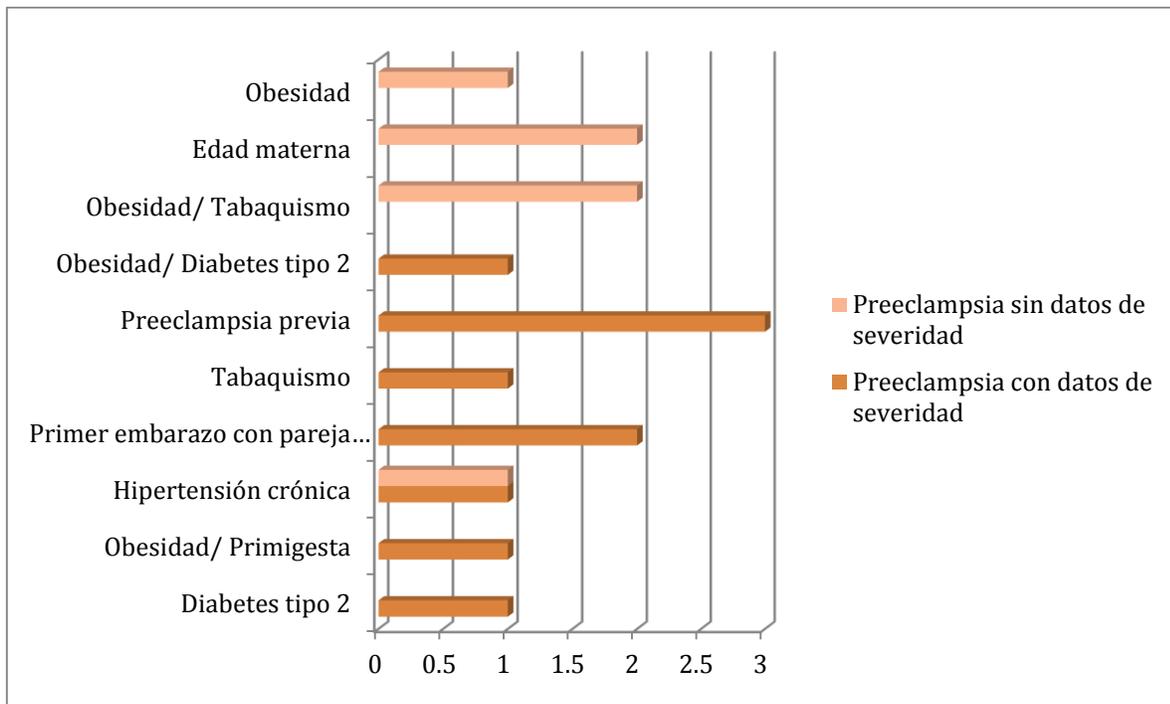
Otras 6 pacientes presentaron preeclampsia sin datos de severidad únicamente por cifras tensionales y proteinuria.

2 de las pacientes con Preeclampsia con datos de severidad ameritaron manejo en UCI siendo egresadas del mismo servicio 2 días posteriores al evento quirúrgico.

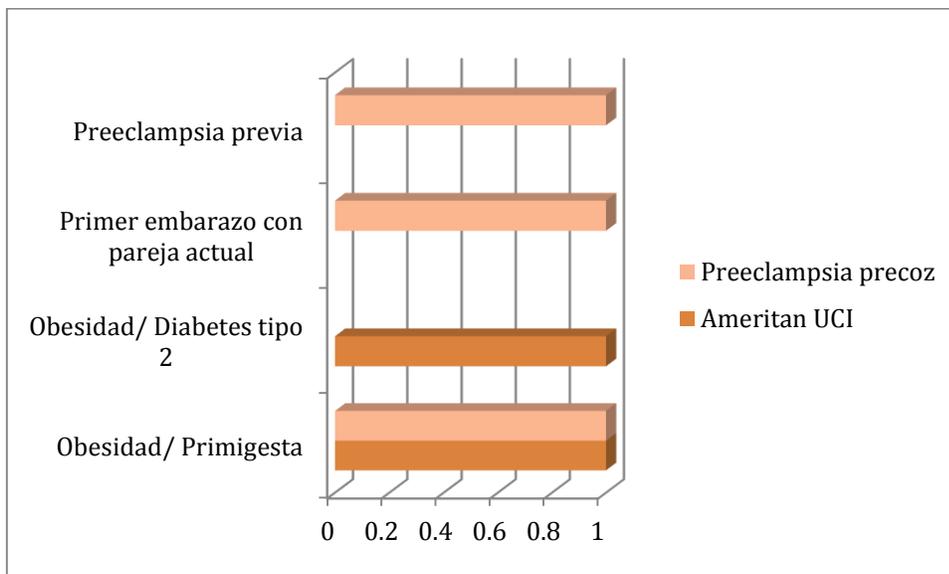
8 del resto permaneció con cifras tensionales normales y sin datos bioquímicos de Preeclampsia



Gráfica 3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS A PREECLAMPSIA EN GRUPO CON CALCIO Y ASPIRINA



Gráfica 4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS A PREECLAMPSIA EN GRUPO PLACEBO



Gráfica 5. PACIENTES QUE AMERITARON MANEJO EN UCI Y QUE PRESENTARON PE PRECOZ EN GRUPO PLACEBO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los cálculos se realizaron usando los paquetes estadísticos GraphPad y SPSS v15.0. Se hicieron comparaciones entre parejas de grupos analizando entre medias, medianas o frecuencias, utilizando las pruebas de t de Student (variables con distribución normal) y chi cuadrada (variables categóricas), respectivamente y ANOVA.

DISCUSIÓN.

Se encontró que no solamente el uso combinado de calcio y aspirina disminuye la incidencia de preeclampsia, sino que además disminuye la tasa de criterios de severidad de la misma, por lo que al mismo tiempo disminuye la tasa de complicaciones fetales por parto pretérmino y RCIU.

Si bien no se realizó control Doppler para valorar RCIU, ningún producto ameritó tratamiento en UCIN

Los principales factores de riesgo asociados a criterios de severidad fueron: Primigesta, primigesta con edad materna de riesgo, preeclampsia en embarazo previo, y DMT2 con un valor P igual o menor a 0.05

Se demostró que el número de pacientes en el grupo con calcio y aspirina presentó mejor control de cifras tensionales con un valor P 0.002

En el grupo placebo se encontró que hubo un descontrol de las cifras tensionales mayor, así como complicaciones que ameritaron manejo en UCI. P. 0.001

Si bien en la literatura está comprobado una menor incidencia de Preeclampsia con estos medicamentos, el uso de los mismo combinados demostró no solo una menor incidencia de Preeclampsia, sino una incidencia significativamente menor en cuanto a criterios de severidad. Valor P 0.032

Además de eso, se observó que ninguna paciente en el grupo preventivo presentó Preeclampsia precoz, al contrario que en el grupo placebo.

La media de la muestra de acuerdo a la varianza fue de 18, con una desviación estándar de la media de 9, por lo que se necesita un valor muestra de pacientes mayor, ya que se observó que 2 pacientes ameritaron manejo en UCI P 0.0054.

CONCLUSIONES.

LA PREECLAMPSIA ES UNA ENFERMEDAD DE GRAN IMPORTANCIA CLÍNICA, YA QUE COMPROMETE LA VIDA DEL BINOMIO, POR LO QUE RESULTA DE GRAN IMPORTANCIA REALIZAR MÁS ESTUDIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA MISMA ANTES DE PREFERIR BUSCAR TRATAMIENTOS ADECUADOS.

HACE FALTA REALIZAR MÁS ESTUDIOS Y AMPLIAR LA MUESTRA PARA QUE EL ESTUDIO SEA SUFICIENTEMENTE SIGNIFICATIVO, PERO PODEMOS CONCLUIR QUE EL USO COMBINADO DE CALCIO Y ASPIRINA DISMINUYE EL RIESGO DE PREECLAMPSIA PRECOZ PRINCIPALMENTE Y MEJORA EL PRONÓSTICO Y AUMENTA LA VIABILIDAD DEL PRODUCTO YA QUE TODAS LAS PACIENTES CON LOS MEDICAMENTOS COMBINADOS LLEGARON A TÉRMINO.

REFERENCIAS.

- 1 Sibai BM Prevention of preeclampsia : A big dissapointment. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1193-9
- 2 RIeAv Obstet Ginecol Venez 2009;69(4):262-268
- 3 SEGO Medicina materno fetal edición 2012
- 4 Hipertension in pregnancy report of American College of Obstetrician and Gynecologist Task force on Hipertension and Pregnancy nov 2013
- 5 Baha M Sibai Preeclampsia: clinical features and diagnosis nov 13 2013
- 6 Guía de practica clínica preeclampsia-eclampsia IMSS 2012, Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (5): 569-579
- 7 Phatogenesis of preeclampsia 2013
- 8 Preeclampsia OMS 2011
- 9 Preeclampsia: Management and prognosis nov 12 2013
- 10 Prevención de la preeclampsia: situación y perspectiva en el año 2000, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (Ed. Española) 2001; 1: 254-263