

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL

"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

PERFIL FARMACOCINETICO DE LA ADMINISTRACION  
INTRAVENOSA DE SULFATO DE MAGNESIO EN  
PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA

285977

TESIS QUE PRESENTA EL

DR. JUAN PABLO ARAGON HERNANDEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA

MEXICO, D. F.,

NOVIEMBRE DEL 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



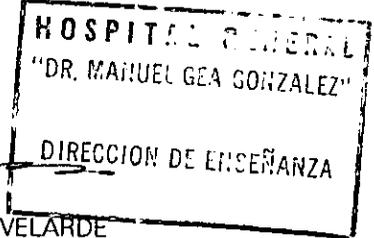
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

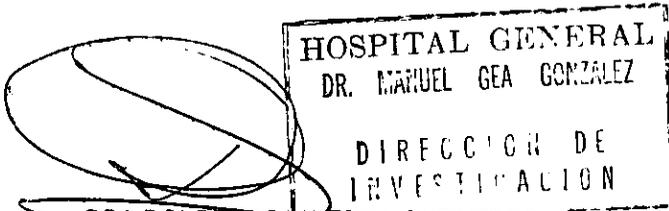
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES.



~~DR HECTOR VILLAREAL VELARDE~~

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



~~DRA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS~~

DIRECTORA DE INVESTIGACION

DRA MARIA TERESA VELAZCO JIMENEZ

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA.

DR HUGO MARTINEZ AYALA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE OBSTETRICIA.

## INDICE.

1.- INDICE	página 1
2.- INTRODUCCION	pagina 2
3.- JUSTIFICACION	página 18
4.- OBJETIVO, HIPOTESIS Y DISEÑO	página 19
5.- MATERIAL Y METODOS.	Página 20
6.- RESULTADOS	Página 24
7.- DISCUSION	Página 25
8.- TABLAS Y GRAFICAS	Página 27
9.- BIBLIOGRAFIA	Página 30

DEDICATORIA.

A MI ESPOSA: por su apoyo y aliento durante la realización de este trabajo

AL DR LUIS VILLANUEVA: por su tiempo, paciencia y asesoría.

A LOS PACIENTES: por su valiosa participación.

## INTRODUCCIÓN.

La mortalidad materna en América Latina constituye un problema social y de salud de profunda relevancia. Las defunciones por aborto y por complicaciones del embarazo, del parto y del puerperio continúan figurando entre las primeras diez causas de muerte de las mujeres en edad fértil. La disminución de la mortalidad materna depende del mejoramiento de la calidad de vida y de intervenciones adecuadas de los servicios de salud que permitan paliar los efectos de las desventajas socioeconómicas. Entre estas, aquellas destinadas a la prevención e identificación temprana son las de mayor importancia.

La preeclampsia representa la primera causa de mortalidad materna en 6 de 23 países analizados por la OPS y la segunda en nueve más y, se encuentra entre las primeras 5 causas de morbilidad materna en todos los países de la región. Se ha estimado que cada año en el mundo, fallecen 50 000 mujeres por preeclampsia (1). En México, durante 1986 ocurrieron 1681 defunciones por complicaciones del embarazo, parto y puerperio y de estas el 20% se atribuyó a preeclampsia (2). Además, la preeclampsia se asocia a retardo en el crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo, secuelas neurológicas en el recién nacido, muerte fetal y neonatal, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, ruptura hepática y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico (3).

Hasta ahora no se conoce su etiología , y no existen predictores seguros para pronosticarla, de allí la importancia del desarrollo de modelos tendientes a conocer su

fisiopatogenia, con el eventual aislamiento de marcadores para su identificación temprana.

Para explicar la hipertensión que se desarrolla en la preeclampsia se han postulado hipótesis de orden diverso: deficiencias nutricionales (calcio), alteraciones en los sistemas antioxidantes, incrementos en la concentración de agentes vasopresores (endotelina-1) o mayor sensibilidad a su acción (angiotensina II), un desequilibrio prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) / tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), alteraciones en el metabolismo intracelular de sodio, calcio, magnesio y un estado de sobreactividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, hasta el momento ninguna se considera definitiva.

## II. Fisiopatología.

La preeclampsia se define como un síndrome exclusivo del embarazo, que se manifiesta frecuentemente después de la semana 20 de gestación, y que se caracteriza por hipertensión (presión diastólica mayor de 110 mm Hg en una ocasión, o más de 90 mm Hg en 2 o más registros consecutivos con un intervalo mínimo de 4 horas) y proteinuria (  $\geq 300$  mg / 24 hrs ). Al asociarse convulsiones tónico-clónico generalizadas, se le denomina eclampsia.

En la preeclampsia se ha observado una tendencia familiar, sin que se haya encontrado un patrón hereditario que la explique.

Sin embargo, existe acuerdo en la participación de dos elementos centrales en su patogénesis: (1) una placentación anormal y (2) una alteración generalizada en la función endotelial.

#### A. Placentación anormal.

De manera normal, durante el primer trimestre, las ramas terminales de las arterias uterinas (arteriolas espirales) son invadidas por las células del citotrofoblasto. Estas células reemplazan al endotelio y a la pared vascular de las arterias espirales, transformándolas en arterias deciduales con una pared delgada y de baja resistencia. En las mujeres con preeclampsia, la invasión del citotrofoblasto es incompleta debido a que no cambia su fenotipo de proliferativo a invasivo y los vasos arteriales conservan su alta resistencia hasta el término del embarazo (4). La hipoxia placentaria consecutiva, se ha invocado como causa de la síntesis y liberación de sustancias vasoactivas, así como de Factor de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-1 (IL-1), los cuales participan en la activación y adhesividad de neutrófilos a las células endoteliales, así como en la síntesis de IL-6, respectivamente. En la placentación defectuosa, probablemente participen mecanismos genéticos e inmunológicos.

Entre estos, se ha invocado que el riesgo de preeclampsia es específico del padre y que la mayor exposición al líquido seminal previa a la concepción, disminuye el riesgo de su aparición. El mecanismo que lo explica parte de evidencias en las que se ha reportado una reacción cruzada entre antígenos seminales y del trofoblasto. Las contribuciones maternas y paternas al genoma no son totalmente equivalentes, y se conservan a través de divisiones mitóticas sucesivas (impresión o huella genómica). Por ejemplo, parece que en las primeras etapas del desarrollo los genes paternos son los que controlan en su mayor parte el desarrollo de los tejidos placentarios, mientras que los genes maternos desempeñan un papel más importante en el desarrollo del

embrión. Por mecanismos aún no completamente dilucidados, uno de los alelos ha sido genéticamente silenciado. El concepto de huella genómica sugiere que en algunos casos un defecto genético sólo producirá un fenotipo si se hereda de un progenitor en particular. Existen algunas evidencias que sugieren que la preeclampsia, es una condición que se origina en la mutación de un gen paterno, con la expresión consecutiva de un gen materno, lo que afecta el desarrollo placentario (5). Además, la preeclampsia es más probable en una mujer expuesta a vellosidades coriales por primera vez, en mujeres multíparas fecundadas por una nueva pareja, o en presencia de una sobreexposición de vellosidades coriales, como ocurre en el embarazo gemelar o en la enfermedad trofoblástica gestacional. Así mismo, se ha observado un deterioro en la función de anticuerpos bloqueadores contra sitios antigénicos de la placenta y una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres con fenotipo HLA-DR4, el mismo antígeno que se encuentra asociado a la diabetes mellitus insulino dependiente (6).

#### B. Alteración generalizada en la función endotelial.

El endotelio vascular produce una serie de sustancias antagonicas que en condiciones normales están en equilibrio regulando el tono vascular: la PGI<sub>2</sub> y el óxido nítrico (ON) son vasodilatadores y antiagregantes y la endotelina es un potente vasoconstrictor. En la regulación del tono vascular, también participan factores de crecimiento y de proliferación del músculo liso como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformador- $\beta$ , el factor de crecimiento endotelial y la interleucina-1. El endotelio vascular tiene la capacidad de metabolizar diferentes sustancias vasoactivas como angiotensina, noradrenalina y serotonina. De modo que,

en condiciones de lesión del endotelio, el equilibrio tiende a la vasoconstricción y agregación plaquetaria.

A continuación, se presentan algunos hallazgos, que permiten establecer el vínculo entre la preeclampsia y una alteración de la función endotelial.

Se ha reportado que, en el embarazo con preeclampsia, los neutrófilos se encuentran anormalmente activados y se incrementa su adhesión al endotelio. Probablemente, este mecanismo participe en el daño vascular, a través de la liberación de proteasas y radicales libres de oxígeno. El daño endotelial generalizado conduce a un incremento en la permeabilidad capilar, agregación plaquetaria a través de la activación de los receptores de serotonina tipo 2 e incremento del tono vascular.

El balance PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> en el embarazo normal favorece a PGI<sub>2</sub>, la principal prostaglandina derivada del endotelio, con actividad vasodilatadora y de antiagregante plaquetario, mientras que, en la preeclampsia favorece a TXA<sub>2</sub>, el cual es un producto liberado por las plaquetas con actividad vasoconstrictora y promotora de la agregación plaquetaria.

Existen evidencias de un incremento en la síntesis y actividad del ON ( el factor relajante del endotelio) en el embarazo normal, probablemente por un mecanismo mediado por estrógenos. La inhibición del ON se ha observado en las mujeres con preeclampsia, lo que en ausencia de embarazo, conduce a un incremento de la presión arterial media, disminución de la frecuencia cardíaca y mayor sensibilidad al efecto de diversos agentes vasoconstrictores (7).

En la preeclampsia se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de endotelina-1, así como un aumento en la actividad simpática y en la sensibilidad a la angiotensina II. Se ha demostrado que las mujeres con preeclampsia tienen niveles significativamente mayores de sitios de unión plaquetaria a la angiotensina II en comparación a las mujeres normotensas (8).

Probablemente, como resultado de la lesión endotelial, en la preeclampsia se ha demostrado un estado de hipercoagulabilidad a través de los hallazgos siguientes: presencia de trombos en diferentes órganos (riñón, hígado y cerebro), incremento de la vía intrínseca de la coagulación, inhibición del sistema fibrinolítico, activación plaquetaria con trombocitopenia por consumo y desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Esto frecuentemente se asocia con compromiso hepático o desprendimiento de placenta. La necrosis hepática asociada con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática se ha denominado síndrome HELLP y es una complicación que se desarrolla en el 20% de las mujeres con preeclampsia grave (9).

### III. Cuadro Clínico

El diagnóstico de preeclampsia severa se alcanzó cuando después de la semana 20 de gestación se cumplieron las condiciones siguientes: presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg, presión diastólica igual o mayor a 110 mmHg, presión arterial media superior a 126 mmHg, proteinuria igual o mayor a 3+ en tira reactiva (corroborada con una cifra mínima de 3 gramos en orina de 24 horas), o bien la presencia de uno de los siguientes signos: presión sistólica igual o mayor a 180 mmHg, presión diastólica igual

o mayor a 120 mmHg, presión arterial media igual o mayor a 140 mmHg, proteinuria mayor a 5 gr en orina de 24 horas, estupor, pérdida parcial o total de la vista, dolor epigástrico en barra o hiperreflexia generalizada.

La eclampsia representa una condición de gravedad que puede progresar de manera fulminante después de horas o días a partir de un cuadro de preeclampsia leve. Casi siempre se trata de casos en los que la paciente no ha sido examinada durante el embarazo o varios días antes y en los que aparentemente la mujer gozaba de buena salud o no había dado ninguna importancia a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Las convulsiones son de tipo gran mal y pueden aparecer antes, durante o después del parto. A menudo la primera convulsión precede a otras, que en algunos casos se suceden tan rápidamente que la mujer parece hallarse en una convulsión continua. Posterior a la convulsión puede sobrevenir el estado de coma o la muerte. En mujeres eclámpicas la principal causa de muerte, hasta en el 80% de los casos, es la hemorragia cerebral (10).

En los Estados Unidos, las muertes por eclampsia han disminuido principalmente a través de la práctica de la interrupción rápida del embarazo, el manejo antihipertensivo con hidralacina<sup>6</sup> y la introducción del sulfato de magnesio en la prevención de las convulsiones.

## SULFATO DE MAGNESIO: PERSPECTIVA HISTORICA.

El sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) se usó por primera vez a principios de 1900 para el control de las convulsiones en pacientes eclámpicas y se observó la reducción de la mortalidad materna de un 30 a un 5.8% (5 veces menor), se considero entonces al  $MgSO_4$  como la mejor terapéutica para pacientes eclámpicas sobre las ya existentes como lo son: la aplicación de enemas, aceite de castor, flebotomías, desde entonces el  $MgSO_4$  se utilizó para el tratamiento de las pacientes eclámpicas y posteriormente se utilizó en pacientes con preeclampsia severa como profilaxis anticonvulsiva (11). El uso del  $MgSO_4$  en la obstetricia moderna como terapia para la preeclampsia-eclampsia se acreditó a Pritchard (12), quién popularizó su uso por vía intramuscular que consistía en la administración de 10 grs de carga con dosis de mantenimiento de 5 grs cada 4 hrs. Zuspan recomendó su régimen IV que consistía en la administración de 4 grs IV de  $MgSO_4$  seguido de 1 gr/hra como dosis de mantenimiento. Sibai y col. (13), modificaron el régimen de Zuspan al administrar dosis de carga de 6 grs, seguidas de 2 grs/hra de mantenimiento. Pritchard identificó niveles séricos de  $MgSO_4$  apropiados para el tratamiento de pacientes eclámpicas de 3.5 a 7 meq (4.2-8.4 mg/dl), estos niveles fueron establecidos en base a la experiencia clínica demostrada por el éxito en el tratamiento de pacientes eclámpicas (12).

## FARMACOLOGIA

El mecanismo por el cual el  $MgSO_4$  previene las crisis convulsivas solo está parcialmente descifrado, algunos autores afirman que su acción está mediada

principalmente en la unión neuromuscular con mínimo involucro del sistema nervioso central (SNC), mientras que otros creen que el principal sitio de acción lo es el SNC con mínimo efecto bloqueador a nivel neuromuscular. Esto ha creado confusión y ha llevado al desarrollo de nuevas teorías en el modo de acción del magnesio (14).

Recientemente se ha propuesto que las crisis convulsivas en pacientes preeclámpticas son como consecuencia del flujo sanguíneo reducido como resultado del vasoespasmo intenso y la sensibilidad incrementada a sustancias vasopresoras, se cree que este vasoespasmo es debido a la disfunción endotelial, la cual a su vez, es el resultado de la lesión mediada por radicales libres. El sulfato de magnesio incrementa la producción de prostaciclina (vasodilatador endotelial), además el  $MgSO_4$  es un potente vasodilatador, especialmente en la vasculatura cerebral y su administración en mujeres preeclámpticas incrementa el flujo sanguíneo cerebral como lo ha demostrado la evaluación de la arterial cerebral media mediante estudios con doppler (11).

Recientemente está bajo consideración la posible acción del sulfato de magnesio como un inhibidor del receptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDA). El receptor de NMDA es el subtipo de receptor aminoácido mejor caracterizado y su agonismo puede alterar la excitabilidad neuronal y producir crisis convulsivas, el receptor de NMDA es bloqueado por el sulfato de magnesio, esta actividad anticonvulsivante del  $MgSO_4$  puede estar mediada parcialmente por el bloqueo o supresión de la activación del receptor NMDA (11).

## PERFIL FARMACOCINETICO.

### ABSORCION.

El MgSO<sub>4</sub> usado para la eclampsia y preeclampsia se administra con mayor frecuencia por vía intramuscular o intravenosa. Cuando el MgSO<sub>4</sub> es administrado intramuscularmente las concentraciones exhiben un lento incremento el cual llega a su meseta en 2 hrs y es seguido de una disminución gradual a sus niveles previos durante las siguientes 6 a 8 hrs. Después de 4 hrs, cuando se administra una nueva dosis por vía intramuscular, las tasas de absorción, distribución, y excreción son casi iguales, y las concentraciones plasmáticas de magnesio son constantes. Varios autores sugieren que el retraso de la absorción (tiempo de concentración máxima: T<sub>max</sub>: de 90 a 120 minutos), parecería clínicamente indeseable, por esta razón se sugirió la combinación de la aplicación intramuscular e intravenosa. La absorción de depósitos intramusculares balancea la desaparición rápida de la dosis intravenosa del torrente sanguíneo. Como resultado se logra una buena meseta sostenida por un plazo de 3 a 4 hrs. (11)

### UNION A PROTEINAS.

Alrededor del 40 % del magnesio está unido a proteínas y no es ultrafiltrable, el magnesio se une rápidamente a las proteínas del plasma en el mismo grado que el magnesio endógeno, la cantidad de magnesio ionizado aumenta proporcionalmente con la concentración sérica total de magnesio y disminuye ligeramente desde un 64.9% +/- 2.8% a un 56.2% +/- 2.5% durante un periodo de 6 hrs de terapia. Se ha

sugerido que el incremento en la fracción unida a proteínas con altas concentraciones totales de magnesio ocurre debido a que el magnesio se comporta de acuerdo a la ley de la acción de masas con un pK de 1.77. (11)

#### DISTRIBUCION.

Para lograr concentraciones terapéuticas de magnesio sin llegar a su toxicidad, debemos de conocer el volumen de distribución del magnesio (Vd). Chesley y col. calcularon el Vd aparente del Mg en 9 mujeres usando un método de infusión calibrada, después de la administración, el Vd aparente se incrementó de manera rápida y se volvió constante en 2 hrs en mujeres sanas no embarazadas, sin embargo en mujeres embarazadas el Vd no llegó a un valor constante sino hasta la 3ra a 4ta hora después de su administración y los valores promediaron de 0.250 a 0.442 L/Kg. Otro estudio estimó el espacio aparente de Mg en 4 pacientes y este promedió entre 0.370 y 0.430 L/Kg al final de 20 a 24 hrs después de su administración.

El perfil farmacocinético del sulfato de magnesio después de la administración intravenoisa ha sido descrito como un modelo de 2 compartimientos, con una fase de distribución rápida (alfa) y una fase relativamente lenta de eliminación (beta). Wang y cols. investigaron las propiedades farmacocinéticas del MgSO<sub>4</sub> en 20 mujeres hipertensas después de una infusión rápida de 7.5 grs de MgSO<sub>4</sub> y una infusión lenta de 7.5 grs en 5 hrs. El compartimiento central estimado y el volumen fase terminal con un modelo de 2 compartimientos fué de 0.250 +/- 0.010 L/Kg y 0.570 +/- 0.022 L/Kg respectivamente.

La distribución del magnesio en el organismo es extraña, el magnesio administrado parenteralmente se distribuye inicialmente en el compartimiento intravascular, los iones no unidos a proteínas del espacio intravascular difunden al espacio extracelular y al hueso y cruzan la placenta y membranas fetales, llegan al feto y al líquido amniótico. La mayor parte del  $MgSO_4$  se distribuye equitativamente en las células (excepto en eritrocitos) y en la fase extracelular del hueso, existiendo solo una pequeña cantidad en el líquido extracelular, solo la parte del magnesio presente en el líquido extracelular es disponible para su estudio. (11)

#### ELIMINACION,

El magnesio no se metaboliza y se excreta por el riñón, el cual representa la única vía de eliminación, la excreción urinaria del magnesio es muy rápida y se incrementa 20 veces durante su infusión. Al final de 4 hrs de tratamiento del 38 al 53% (promedio 44%) del total de magnesio administrado ha sido ya excretado, y a las 24 hrs después de su infusión más del 90% del magnesio se ha eliminado. En pacientes con función renal normal la depuración del  $MgSO_4$  se incrementa en forma lineal con las concentraciones séricas, la tasa de excreción urinaria de Mg iguala a su tasa de infusión y la excreción urinaria de magnesio en 24 hrs es casi igual a la cantidad administrada. Sin embargo los pacientes con función renal alterada pueden desarrollar hipermagnesemia con la dosis administrada, esto ocurre usualmente en pacientes que tienen una diuresis menor de 100ml en 24 hrs. (11)

## VIDA MEDIA.

La vida media del  $MgSO_4$  en pacientes con función renal normal es de 4 hrs, si la tasa de filtración glomerular disminuye, la vida media del  $MgSO_4$  aumenta, la vida media de eliminación ( $t_{1/2B}$ ) estimada como un modelo de 2 compartimientos fue de  $4.04 \pm 1.94$  hrs en mujeres embarazadas después de una infusión intravenosa de 7.5 grs de magnesio en una hora (rápida), y de 7.5 grs en 5 hrs (lenta). La vida media ( $t_{1/2Ke}$ ) estimada usando un modelo de 1 compartimiento fue de  $3.66 \pm 1.97$  hrs en 30 embarazadas hipertensas que recibieron las mismas dosis. (11)

## USOS CLINICOS

El  $MgSO_4$  ha sido utilizado como terapia anticonvulsivante y como agente tocolítico en el tratamiento de la eclámpsia y el parto pretérmino respectivamente. El  $MgSO_4$  ha sido utilizado también como agente antiarrítmico y como catártico osmótico. Desde su aplicación para el tratamiento de la preeclampsia severa y eclampsia se han ideado varios regimenes y métodos de administración. No existe un consenso en la dosis apropiada y las concentraciones de magnesio requeridas para su eficacia terapéutica.

Los regimenes existentes en la actualidad, son el régimen intramuscular popularizado por Pritchard y el esquema intravenoso continuo recomendado por Zuspan y modificado por Sibai. Ambos esquemas se han convertido en el tratamiento estándar durante 30 años y se ha asociado a una disminución dramática de la morbilidad materna y neonatal por eclampsia. (15)

El régimen intramuscular de pritchard consiste en la administración de una dosis IV de carga de 4 gramos y una dosis IM de 10 grs. ,seguida de la administración IM de 5 grs. Cada 4 hrs, alternando sus aplicaciones en los glúteos. El régimen de zuspan consiste en la administración IV de 4 grs de MGSO4 seguida de la infusión de 1 grs por hora. El régimen de Sibai consiste en la administración IV de una dosis de carga de 6 grs seguida de una dosis de mantenimiento de 2 grs/hra IV. (15)

Existen controversias en la dosis de mantenimiento óptima requerida, no existen evidencias en ensayos colaborativos entre el régimen IM e IV en sus efectos sobre recurrencias de convulsiones, sin embargo, la administración IM es dolorosa y se puede complicar con la formación de abscesos en el 0.5% de los casos. Por ello la vía IV es la preferida. Sin embargo el régimen IM se vuelve la mejor opción cuando no se dispone de bomba de infusión continua, cuando no es posible el monitoreo continuo o cuando el paciente debe ser trasladado a otra institución. Las concentraciones terapéuticas se logran después de uncarga IV de 4 grs de MGSO4 administrada en 15 minutos, si la paciente esta convulsionando o presenta convulsiones recurrentes se recomienda la administración de un bolo de 2 a 4 grs cada 5 minutos.

#### DOSIS Y CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

Pritchard notó que se necesitaron concentraciones más altas de magnesio para interrumpir las convulsiones que para prevenir las mismas. La concentración sugerida por Pritchard para profilaxis (12), sin embargo fué similar a las utilizadas para la terapia anticonvulsiva (1.8 a 3.0 mmol/L). En general se considera que la concentración terapéutica es de 2 a 4 mmol/L, el cual disminuye a 1.3-1.7mmol/L en 60 minutos, A

una velocidad constante de infusión las concentraciones séricas alcanzan una meseta cuando la tasa de excreción urinaria de magnesio iguala a su tasa de infusión. Con una infusión de 1 gr/hora las concentraciones de MgSO<sub>4</sub> llegan a una meseta después de 4 hrs con una concentración de 1.7 mmol/L: Una tasa de infusión de 2 grs/hora produce un estado estable con concentraciones de 2,2 mmmol/L a las 6 a 8 hrs.

Sibai y col. (13) Compararon las concentraciones de MgSO<sub>4</sub> obtenidas en pacientes preeclámpticas con el régimen intramuscular contra las obtenidas con el régimen IV continuo usando dosis de mantenimiento de 1 grs/hora y 2 gr/hora, en este estudio las pacientes con preeclampsia severa recibieron 4 grs IV de carga, seguida de 10 grs IM y luego 5 grs IM cada 4 horas, las pacientes con preeclampsia leve recibieron el mismo esquema pero sin la dosis IV. Es importante notar que cuando se usó la dosis de mantenimiento de 1 gr/hora de MgSO<sub>4</sub> las concentraciones promedio de Mg fueron menores de 1.7 mmmol/L (<4 mg/dl) el cual está por debajo del régimen terapéutico (2-4 mmol/L). En el grupo con régimen IM se lograron concentraciones séricas más altas de magnesio en las primeras 3 hrs que en el régimen IV de 2 gr/hora como mantenimiento, la diferencia inicial puede explicarse por la retención incrementada de magnesio después de la administración IM, ya que su dosis inicial es mayor que la del régimen IV (10 grs vs 4 grs). Debido a las diferencias en las concentraciones séricas durante las primeras 3 hrs Sibai sugirió incrementar la tasa de infusión IV a 3 grs/hora inicialmente con un monitoreo cuidadoso para evitar la toxicidad. Sin embargo el beneficio y la seguridad de altas dosis de MgSO<sub>4</sub> no han sido investigadas.

## TOXICIDAD.

La toxicidad del  $MgSO_4$  es rara cuando se administra en forma cuidadosa y con monitoreo constante: Los efectos adversos de esta droga incluyen ; rubor, calor, cefalea, visión borrosa, náuseas, nistagmus, letargia, hipotermia, retención urinaria, impactación fecal, estos efectos adversos se producen habitualmente con dosis de 3.5 a 5 mmol/L. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son leves y transitorios.

Varios investigadores han relacionado los efectos tóxicos farmacológicos del Mg con sus concentraciones plasmáticas. El primer signo de toxicidad es la pérdida del reflejo patelar observada con concentraciones de 3.5a 5 mmol/L, la parálisis respiratoria con concentraciones de 5 a 6.5 mmol/L, la conducción cardíaca se altera con concentraciones mayores de 7.5 mmol/L y el paro cardíaco se presenta con concentraciones mayores de 12 mmol/L.

Durante el tratamiento con  $MgSO_4$  debe evaluarse siempre y de manera constante la presencia de reflejos tendinosos profundos, frecuencia respiratoria, diuresis y concentraciones séricas de magnesio, con concentraciones de 2 a 3.5 mmol/L, los reflejos tendinosos profundos pueden estar hipoactivos, pero están presentes, si los reflejos tendinosos profundos están presentes, las concentraciones séricas de Mg raramente son tóxicas. La diuresis debe ser por lo menos 100ml/4hrs, la oliguria indica un deterioro de la función renal y puede causar toxicidad debido a que el magnesio es excretado predominantemente por la orina. (11)

Otro efecto adverso menos común pero importante es la hipocalcemia, que usualmente es leve, pero con niveles  $<$  de 7.5 mg/dl puede provocar crisis convulsivas, no ha sido bien estudiado si se debe tratar la hipocalcemia y a que concentraciones debe tratarse.

## JUSTIFICACIÓN.

No existe en la literatura información completa relativa al perfil farmacocinético del sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa y a nuestro conocimiento no existen reportes de trabajos realizados en población mexicana.

Resulta claro que el conocimiento farmacocinético de la administración intravenosa de sulfato de magnesio permitirá diseñar regímenes adecuados de dosificación en una condición que cursa con alteraciones en el volumen plasmático, en la concentración de proteínas plasmáticas y en la función renal. De lo anterior se espera que su dosificación requiera de ajustes en la paciente individual para evitar tanto la presencia de convulsiones como manifestaciones de toxicidad.

Otro efecto adverso menos común pero importante es la hipocalcemia, que usualmente es leve, pero con niveles  $<$  de 7.5 mg/dl puede provocar crisis convulsivas, no ha sido bien estudiado si se debe tratar la hipocalcemia y a que concentraciones debe tratarse.

## JUSTIFICACIÓN.

No existe en la literatura información completa relativa al perfil farmacocinético del sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa y a nuestro conocimiento no existen reportes de trabajos realizados en población mexicana.

Resulta claro que el conocimiento farmacocinético de la administración intravenosa de sulfato de magnesio permitirá diseñar regímenes adecuados de dosificación en una condición que cursa con alteraciones en el volumen plasmático, en la concentración de proteínas plasmáticas y en la función renal. De lo anterior se espera que su dosificación requiera de ajustes en la paciente individual para evitar tanto la presencia de convulsiones como manifestaciones de toxicidad.

## OBJETIVO

Describir los parámetros farmacocinéticos de la administración intravenosa de una dosis en bolo de 6 gr de Sulfato de Magnesio en pacientes con preeclampsia severa.

## HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesaria su realización

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal.

## OBJETIVO

Describir los parámetros farmacocinéticos de la administración intravenosa de una dosis en bolo de 6 gr de Sulfato de Magnesio en pacientes con preeclampsia severa.

## HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesaria su realización

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal.

## OBJETIVO

Describir los parámetros farmacocinéticos de la administración intravenosa de una dosis en bolo de 6 gr de Sulfato de Magnesio en pacientes con preeclampsia severa.

## HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesaria su realización

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron cinco pacientes con embarazo a término con producto único vivo y con el diagnóstico de preeclampsia severa, que acudieron para su atención al servicio de Urgencias Gineco-Obstétricas del Hospital general "Dr. Manuel Gea González", durante el periodo comprendido del 1° de enero de 1999 al 1° de junio del 2000.

En todos los casos se elaboró una historia clínica con exploración física completa. La medición de la presión arterial se realizó con esfigmomanómetro convencional y la cuantificación de proteínas urinarias mediante el empleo de tiras reactivas. A su ingreso las pacientes fueron sometidas a una venopunción con objeto de administrar cristaloides y permitir la administración de medicamentos. Además se les colocó una línea central para la restitución de volumen y medición de la presión venosa central. Los cristaloides administrados al ingreso fueron solución salina al 0.9% o solución de Ringer lactato. Con objeto de evaluar su estado metabólico y ácido base se colectaron muestras para la cuantificación de diversos parámetros de laboratorio y gasométricos. De manera simultánea a la administración de soluciones se les administró un bolo inicial de 6 gr de Sulfato de Magnesio por vía intravenosa en un periodo de 20 minutos, lo que corresponde a una intervención rutinaria con objeto de prevenir la aparición de convulsiones (eclampsia). Durante su administración se vigiló estrechamente las condiciones cardio-respiratorias y neurológicas de las pacientes para la identificación temprana de manifestaciones de toxicidad.

En cada caso se realizó una determinación basal, una determinación inmediatamente de la administración del fármaco y a intervalos de 30 minutos hasta que las condiciones de las pacientes indicaban la pronta interrupción del embarazo. En ningún caso se retrasó el tratamiento específico de esta condición con objeto de cumplir con el protocolo de investigación.

#### Variables.

Se obtuvo información relativa a las condiciones clínicas y obstétricas de las pacientes que participaron en el estudio: edad, edad gestacional, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, proteína totales y creatinina sérica.

#### Parámetros farmacocinéticos:

Volumen aparente de distribución: Representa el volumen en el que *parece* estar diluida la dosis de un fármaco a la concentración que alcanza en el plasma. Se calcula considerando la relación entre la dosis administrada del fármaco entre la concentración plasmática en el tiempo cero:  $Vd = \text{Dosis} / C_{p0}$

Vida media: Tiempo necesario para que la concentración cambie a la mitad de su valor inicial. Se calcula de la siguiente manera:  $t_{1/2} = 0.693 / k_e$

Constante de eliminación: Velocidad de eliminación del fármaco en cualquier tiempo. Se calcula considerando la depuración y el volumen de distribución:  $k_e = \text{Depuración} / Vd$

Concentración máxima: Concentración máxima alcanzada después de la administración del fármaco.

#### Criterios de Inclusión.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa y embarazo a término con producto único vivo. El diagnóstico de preeclampsia severa se alcanzó cuando después de la semana 20 de gestación se cumplieron las condiciones siguientes: presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg, presión diastólica igual o mayor a 110 mmHg, presión arterial media superior a 126 mmHg, proteinuria igual o mayor a 3+ en tira reactiva (corroborada con una cifra mínima de 3 gramos en orina de 24 horas), o bien la presencia de uno de los siguientes signos: presión sistólica igual o mayor a 180 mmHg, presión diastólica igual o mayor a 120 mmHg, presión arterial media igual o mayor a 140 mmHg, proteinuria mayor a 5 gr en orina de 24 horas, estupor, pérdida parcial o total de la vista, dolor epigástrico en barra o hiperreflexia generalizada.

#### Criterios de Exclusión.

Se excluyeron a las pacientes con embarazo múltiple o enfermedad trofoblástica gestacional, así como a las pacientes con antecedente de hipertensión previa a la gestación o aquellas con algún trastorno metabólico, cardiovascular o renal que pudiera modificar el comportamiento farmacocinético del sulfato de magnesio, así como aquellas pacientes en las que existiera alguna contraindicación para su administración. (p ejem: la administración de fármacos antihipertensivos.) No se consideró la participación de las pacientes con eclampsia o con alguna complicación

asociada a la preeclampsia que requiriera de su ingreso inmediato a la Unidad de Terapia Intensiva o Quirófano, entre las que se incluyen síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada o manifestaciones neurológicas sugestivas de enfermedad vasculo-cerebral.

#### Análisis Estadístico.

Para la descripción de los resultados se determinó el valor de la media y desviación estándar de las variables cuantitativas de tipo continuo.

Para el análisis de la variación temporal en la concentración de sulfato de magnesio se empleó el Análisis de Varianza sobre Rangos de Kruskal-Wallis, con el procedimiento de comparación múltiple de Tukey. Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$ .

#### Consideraciones Éticas.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo. Capítulo I. Artículo 17. Fracción II. Investigación con riesgo mínimo.

## RESULTADOS.

Se determinaron las características clínicas de las pacientes incluídas en el estudio, las cuales demostraron una semejanza importante. (Tabla 1) .

La concentración sérica basal de magnesio en las pacientes fue de  $1.75 \pm 0.36$  mEq/L. Los parámetros farmacocinéticos demostraron que la concentración máxima de magnesio fue de  $4.46 \pm 1.07$  mEq/L con un volumen aparente de distribución (Vd) de  $0.220 \pm 0.035$  L/Kg. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de  $165 \pm 51.26$  minutos. La constante de eliminación ( $k_e$ ) de  $0.00467 \pm 0.00209$ , la depuración (Cl) fue de 23.916 L/hr y la depuración total de  $3.66 \pm 1.50$  L/hr. (Tabla 2)

El estudio del curso temporal de la concentración sérica de magnesio posterior a la administración de un bolo intravenoso de 6 gr de sulfato de magnesio (Fig. 1), demostró una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración máxima alcanzada inmediatamente después de la administración intravenosa y la concentración basal de magnesio en las pacientes. Al analizar los resultados del curso temporal de las concentraciones de sulfato de magnesio, se demostró la presencia de diferencias entre los diferentes periodos estudiados desde el momento inmediatamente posterior a la administración del bolo intravenoso hasta noventa minutos después. El hallazgo más significativo fué la diferencia entre la concentración máxima y la alcanzada a los 60 minutos posterior a la administración del fármaco (Fig. 1).

## DISCUSIÓN.

El sulfato de magnesio continúa siendo el tratamiento más eficaz en la profilaxis de las convulsiones eclámpicas. Existen muchos esquemas para su administración debido a la escasez de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitan establecer regímenes de dosificación sobre bases racionales. No obstante sus ventajas, este tratamiento requiere de una vigilancia estrecha de la paciente en cuanto a signos de toxicidad, debido a que se excreta por vía renal, lo que implica un riesgo en pacientes con alteraciones de esta función, lo que ocurre frecuentemente en el caso de las pacientes preeclámpicas. La forma más segura de vigilar el tratamiento con este fármaco es mediante la cuantificación de las cifras séricas de magnesio. Sin embargo, cuando no es posible su medición se deben valorar los signos clínicos de toxicidad por magnesio que ocurren con cifras mayores a 7 mEq/L, inicialmente cursando con abolición del reflejo patelar hasta presentar depresión respiratoria alrededor de los 12 mEq/L. En nuestro estudio la concentración máxima alcanzada fue de  $4.46 \pm 1.07$  mEq/L y no se presentaron convulsiones en ninguna de nuestras pacientes ubicando a la administración de 6 gr en bolo como una dosis segura y eficaz, en acuerdo con lo reportado en la literatura internacional.

Los valores observados en el resto de los parámetros farmacocinéticos coinciden con los hallazgos reportados por otros autores, coincidiendo en la distribución rápida del sulfato de magnesio con una vida media de eliminación lenta, resaltando la importancia de considerar la función renal en las pacientes que reciben terapia con magnesio de manera continua y por periodos prolongados.

Este estudio representa la fase inicial de un proyecto que pretende caracterizar la farmacocinética de la administración con sulfato de magnesio con dosis de mantenimiento posteriores al bolo inicial de 6 gr. Será conveniente demostrar la eficacia y seguridad de diferentes esquemas con 1gr/hr, 2 gr/hr y 3 gr/hr. Así mismo, es importante evaluar la seguridad no solo en términos de la prevención de la convulsión ecláptica sino de su efecto sobre las condiciones del recién nacido, estableciendo esquemas de dosificación a través de principios de riesgo y beneficio. Una conclusión importante de este trabajo es la seguridad de la dosis de 6 gr en bolo intravenoso, lo que no justifica emplear dosis menores.

TABLA 1. Características Clínicas de las pacientes con Preeclampsia Severa

<i>PARÁMETROS</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>DESVIACION ESTÁNDAR</i>
Edad (años)	27.200	5.9
Edad Gestacional (semanas)	36.74	3.9
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	157.50	5.0
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	102.5	5.0
Presión Arterial Media (mmHg)	121.65	5.8
Hemoglobina (g/dl)	10.63	1.5
Hematocrito (%)	33.20	4.7
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu$ l)	273	75
Proteínas (g/dl)	4.62	1.2
Creatinina sérica (mg/dl)	1	.3

Tabla 2. Parámetros Farmacocinéticos con la administración intravenosa de 6 gr de Sulfato de Magnesio

<i>PARÁMETRO</i>	<i>VALORES</i>
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (L/Kg)	0.220 ± 0.035
CONCENTRACIÓN MÁXIMA (mEq/L)	4.46 ± 1.07
VIDA MEDIA (minutos)	165 ± 51.2
CONSTANTE DE ELIMINACIÓN	0.0046 ± 0.002
DEPURACIÓN (L/hr)	23.9 ± 6.66
DEPURACIÓN TOTAL (L/hr)	3.66 ± 1.50

## CURSO TEMPORAL DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE MAGNESIO

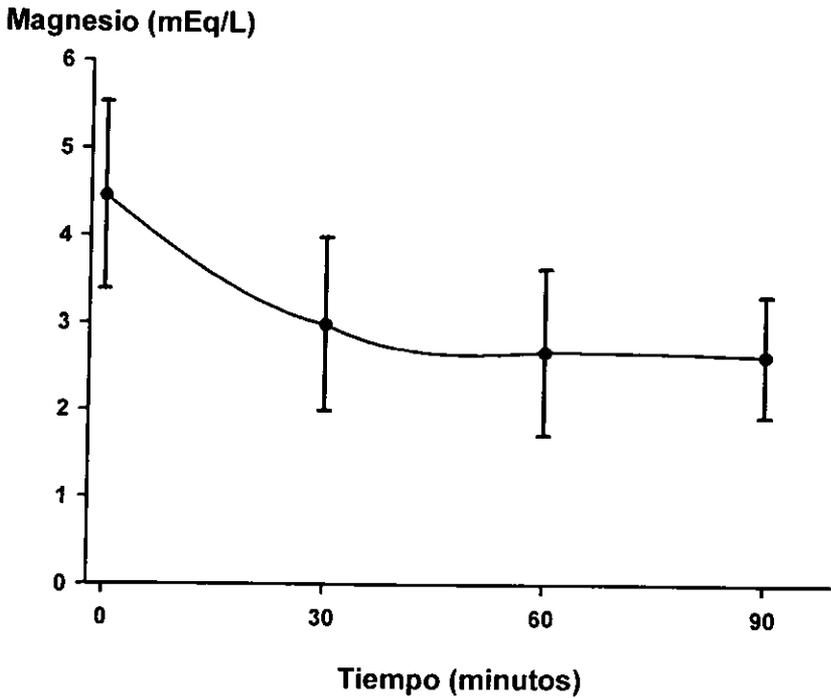


Figura 1

## BIBLIOGRAFIA.

1. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:547.
2. Mora G, Yunes J. Mortalidad materna : una tragedia ignorada. En : Género, mujer y salud en las Américas. Gómez E (Ed) Organización Panamericana de la Salud 1993. Publicación científica No. 54, pp 68-86.
3. Roberts JM, Taylor RN, Friedman SA, et al. New developments in pre-eclampsia. *Fetal Med Rev* 1990; 2:125-41.
4. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.
5. Graves JA. Genomic imprinting, development and disease- is preeclampsia caused by a maternally imprinted gene? *Reprod Fertil Dev* 1998; 10:23-9.
6. Hoff C, Peevy K, Giattina K, et al. Maternal fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1007.
7. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:4-15.
8. Morgan L, Crawshaw S, Baker PN, et al. Functional and genetic studies of the angiotensin II type I receptor in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *J Hypertens* 1997; 15:1389-96.
9. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000.
10. Agudelo AC, Goeta AC: Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 172-5.

11. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium Sulfate in Eclampsia and Preeclampsia. Clin. Pharmacokinetic 2000; 38:305-314.
12. Pritchard JA. Management of preeclampsia and eclampsia. Kidney Int. 1980;18:259-66.
13. Sibai BM. Management of preeclampsia. Clin Perinatol 1991;18:793-808.
14. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al. Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol, 1984;64:261-6.
15. Villar MA, Sibai BM . Eclampsia. Obstet Gynecol Clin North Am. 1988; 15: 355-77.