

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ

Farmacocinética poblacional del
Sulfato de Magnesio en las
pacientes con preeclampsia severa
y eclampsia

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
DE **ANESTESIOLOGIA**

PRESENTA:

SANDRA YANET RUEDA ORTIZ

TUTOR PRINCIPAL: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



SEPTIEMBRE DE 2005

m 352258



Universidad Nacional
Autónoma de México

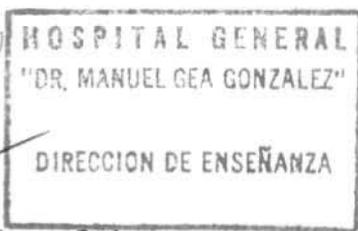


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

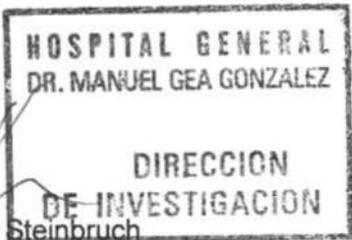
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Director de Enseñanza
Hospital General Dr. Manuel Gea González



Dra. Ana Flisser Steinbruch
Directora de Investigación
Hospital General Dr. Manuel Gea González

Dr. Gustavo Lugo Goytia
Jefe del Departamento de Anestesiología
Hospital General Dr. Manuel Gea González



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA

A Dios por los padres que me dio, por todo el apoyo y el esfuerzo que han hecho para que yo esté en este lugar, todo mi cariño y admiración para ellos.

A Yazmín y Norma, que me alientan a ser mejor hermana.

A Sergio mi esposo, que con su amor hizo que la residencia fuera una etapa exitosa más en nuestra vida, además gracias por tu paciencia, comprensión y ayuda con esta tesis, te amo.

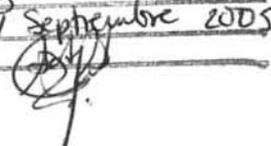
A Diego mi hijo, que después entenderá que valió la pena el tiempo que pasamos separados, él es el que me anima a continuar; todo esto es por el gran amor que le tengo.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Sandra Yaret Rueda

Ortiz

FECHA: 26 / Septiembre 2005

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Lugo por la dedicación que nos tiene en la residencia, además de todo el apoyo que me dio en el análisis de este trabajo.

Mi reconocimiento a todos los adscritos del hospital, por la paciencia y la atención que nos dan, especialmente al Dr. Jonathan y Dra. De León por el apoyo y la confianza que nos demuestran, así como a todos con los que trabaje en algún momento.

Gracias también a mis compañeros de residencia por los momentos incontables que nos quedarán como recuerdos comunes; algunos de tensión, otros agradables, pero definitivamente imperecederos ojalá que siempre sean los mejores.

ÍNDICE.

ÍNDICE	1
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	17
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	21
ANEXOS	23
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN.

Por siglos los médicos han temido la ocurrencia de convulsiones durante el embarazo, ya que esto conlleva un grave pronóstico para la madre y el feto. En el siglo XVII la preeclampsia fue asociada con 50% de mortalidad [1][2]. Las convulsiones de la preeclampsia eran distinguidas de otros tipos ya que se presentaban en mujeres embarazadas que no tenían historia de epilepsia. En 1832 John Burns describió en Escocia que "no hay nada más difícil y más misterioso que la etiología de las convulsiones puerperales" [3]. Él fue muy entusiasta con las sangrías, adjudicando el éxito a una copiosa pérdida sanguínea para prevenir la "fatal opresión del cerebro o la extravasación de sangre dentro del cráneo". Para el siglo XIX se abandonaron estas técnicas reemplazándolas por una expedición en busca del tratamiento de elección [4][6].

En 1839 se descubre la asociación de la eclampsia con la albuminuria y en 1897 su relación con la hipertensión [2]. Estos hechos asociados a la introducción del cuidado prenatal en la primera década del siglo XX, llevaron a diagnosticar la preeclampsia [7][9]. A pesar de los diagnósticos tempranos y las cesáreas seguras, la mortalidad materna debido a la preeclampsia en los Estados Unidos de Norteamérica continuaba en un 25 a 30% durante el primer cuarto del siglo XX [2][9].

Actualmente definimos a la preeclampsia-eclampsia como un padecimiento de etiología multifactorial. La teoría más aceptada es la que describe un desequilibrio entre la prostaciclina (sustancia con efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario) y el tromboxano (potente vasoconstrictor y agregante plaquetario). Los dos son prostaglandinas producidas por la placenta, aduciéndose que el tromboxano se encuentra en mayores cantidades e inicia su actividad a nivel de la circulación útero-placentaria para después generalizarse a toda la economía. Así mismo, la preeclampsia-eclampsia afecta a primigestas jóvenes o añosas, daña sistemáticamente los niveles

celulares, endotelial, plaquetario y trofoblástico, y afecta la microcirculación cerebral, hepática, renal y útero-placentaria.

La vasoconstricción arteriolar y la agregación plaquetaria que se produce por el aumento del tromboxano causan aumento de la presión arterial, lentitud circulatoria e hipoxia secundaria, con aumento en los depósitos de fibrina, alteraciones de la coagulación y de la permeabilidad capilar, fuga de líquidos al espacio extravascular; lo que a su vez provoca hipovolemia y edema. Por lo que existe una falla en la expansión de volumen causando reducción del mismo a nivel intravascular, vasoconstricción generalizada y hemoconcentración.

Clínicamente el cuadro inicia a partir de la semana 20 de gestación y se manifiesta con hipertensión arterial, proteinuria y edema. Cuando se agregan convulsiones al cuadro se conoce con el nombre de eclampsia; siendo las complicaciones más importantes del padecimiento: la hemorragia cerebral, edema agudo pulmonar, insuficiencia renal, ruptura hepática, coagulación intravascular diseminada y el síndrome de HELLP (caracterizado por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas).

La incidencia de esta patología es de 2 a 8% de todos los embarazos, pero en hospitales institucionales de concentración de la República Mexicana, estas cifras se elevan a más del 20%. De igual forma la preeclampsia severa se presenta en 6 a 8%, calculándose en nuestro país con 6,570 casos anualmente y 2,190 casos por año para la eclampsia.

La mortalidad materna en América Latina constituye un problema social y de salud pública de profunda relevancia, las defunciones por aborto y por complicaciones del embarazo del parto y del puerperio continúan figurando entre las 10 primeras causas de muerte en 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 [15].

La preeclampsia presenta la 1ª causa de mortalidad materna en 6 de 23 países analizados por la Organización Mundial de la Salud y la segunda en nueve países más. Se encuentra entre las primeras cinco 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 [17][18].

SULFATO DE MAGNESIO.

Los éxitos en el tratamiento del tétanos con sulfato de magnesio espinal en 1906 llevaron a su uso intravenoso en mujeres con eclampsia en Los Estados Unidos [10][13]. Para 1929 la introducción del sulfato de magnesio intramuscular fue asociada con reducción en la mortalidad materna de un 36 a un 7%. Posteriormente en una gran serie de casos entre 1955 a 1980 las muertes maternas fueron virtualmente eliminadas en mujeres tratadas empíricamente con sulfato de magnesio ($MgSO_4$) que empezó a ser la piedra fundamental para el tratamiento [9]. El uso del $MgSO_4$ en la obstetricia moderna como terapia para la preeclampsia se acreditó a Pritchard quien popularizó su uso por vía intramuscular que consistía en la administración de 10 gr. de carga con dosis de mantenimiento de 5 gr. cada 4 hr. Por otro lado, Zuspan recomendó su régimen IV que consistía en la administración de 4 gr. IV de $MgSO_4$ seguido de 1 gr/hr como dosis de mantenimiento. Sibai y col. modificaron el esquema de Zuspan al administrar dosis de carga de 6 gr. seguidas de 2 gr/hr de mantenimiento.

Pritchard identificó niveles séricos de $MgSO_4$ apropiados para el tratamiento de pacientes eclámpicas de 3.7 a 7 meq ó 4.2 a 8.4 mg/dl. Estos niveles fueron establecidos en base a la experiencia clínica demostrada por el éxito en el tratamiento de pacientes eclámpicas.

El aparente éxito del tratamiento fue tomado con escepticismo en otros países, por ejemplo Gran Bretaña, ya que el magnesio no es un anticonvulsivante eficaz en otros contextos, y porque su uso en mujeres no ha sido validado en ensayos aleatorios. Así mismo, una encuesta realizada en Gran Bretaña publicada en 1992 encontró que el diazepam y la fenitoína fueron los anticonvulsivantes preferidos y

que sólo el 2% de los consultantes usaban sulfato de Magnesio en la preeclampsia y eclampsia. Lucas et al. reportaron que el magnesio fue superior a la fenitoína para la profilaxis contra las convulsiones en un estudio de 2,000 mujeres hipertensas admitidas para labor en el hospital de Parkland en Dallas [14].

El sulfato de magnesio fue superior a la fenitoína y diazepam para la prevención de convulsiones eclámpticas en 1,700 mujeres en un estudio conducido en 23 instituciones en 8 países.

Recientemente fue realizada una comparación entre el $MgSO_4$ contra un placebo en el estudio MAGPIE, demostrando que el sulfato de Magnesio disminuye el riesgo de eclampsia en 10,000 mujeres con preeclampsia en más de un 50%. Esto también reduce la mortalidad materna a la mitad, pero el efecto falla al alcanzar la significancia estadística con el criterio tradicional de $P > 0.05$ [14][21][24]. En los Estados Unidos el sulfato de magnesio es considerado la droga de elección para la prevención de convulsiones.

Actualmente existe un consenso internacional en donde el sulfato de magnesio es el tratamiento de elección para la preeclampsia y eclampsia, pero el mecanismo bajo el cual actúa continúa en discusión [24]. Aunque el magnesio es un ion que actúa directamente como relajante del músculo liso en altas concentraciones, esto no reduce significativamente la presión sistémica en las concentraciones séricas que son eficaces para tratar la preeclampsia. Bajo concentraciones apropiadas realizadas experimentalmente el ion magnesio puede deprimir la respuesta en neuronas corticales. Las concentraciones eficaces son ligeramente mayores que aquellas que normalmente se encontrarían en el encéfalo y LCR, pero esto no puede llevarse a cabo en presencia de una barrera hematoencefálica intacta, aun con elevaciones sostenidas del magnesio sérico [21]. El mecanismo de acción de este ion involucra depresión generalizada del SNC, así como dilatación de la circulación cerebral evitando la isquemia. Otros efectos benéficos incluyen reducción en la hipertensión, actividad tocolítica, así como disminución de niveles plasmáticos de endotelina 1. El sulfato de magnesio deteriora la transmisión neuromuscular, prolongándose la intensidad del bloqueo neuromuscular, lo que se relaciona con bajos niveles de calcio.

De esta forma tenemos que el sulfato de magnesio incrementa la producción de prostaciclina, además de que es un potente vasodilatador, especialmente en la vasculatura cerebral; entonces su administración en las mujeres preeclámpticas incrementa el flujo sanguíneo cerebral como lo ha demostrado la evaluación de la arteria cerebral media mediante estudios con doppler [24].

Esta en consideración la acción del sulfato de magnesio como inhibidor del receptor 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 NMDA es bloqueado por el $MgSO_4$, lo que le confiere su actividad anticonvulsivante [17].

Las convulsiones eclámpticas son el resultado de isquemia local producida por vasoespasmo cerebral severo. En estas circunstancias la barrera hematoencefálica puede perder su integridad, permitiendo que concentraciones elevadas de sulfato de magnesio difundan del cerebro hacia la sangre.

De alguna manera existen patrones anormales de EEG como descubrimiento en pacientes con preeclampsia o eclampsia, que no se correlacionan bien con los niveles del sulfato de magnesio.

Las concentraciones terapéuticas son alcanzadas después de una dosis de carga de 4 gr, administrada en 15 min; si la mujer está convulsionando es recomendable administrar bolos de 2 a 4 gr. administrados en 5 min.

FARMACOLOGÍA DEL SULFATO DE MAGNESIO.

FARMACOCINÉTICA.

Absorción

Administrado intramuscularmente las concentraciones llegan a una meseta a las 2 horas, seguidas de una disminución gradual durante las siguientes 6 a 8 horas.

Alrededor del 40% está unido a proteínas y no es ultrafiltrable, se une a las proteínas del plasma en el mismo grado que el magnesio endógeno, el magnesio no unido difunde al espacio extracelular-extravascular, al hueso y cruza la membrana fetoplacentaria y líquido amniótico. La cantidad de magnesio ionizado aumenta proporcionalmente la concentración sérica total del magnesio y disminuye ligeramente desde un 64.9% a un 56.2% durante un periodo de 6 hrs de terapia [12].

Distribución

Para lograr una adecuada concentración terapéutica de magnesio, evitando su toxicidad, es necesario conocer el volumen de distribución. Chesley y col. calcularon el Volumen de distribución (Vd) aparente del Magnesio 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 3^a o 4^a hora de tratamiento. Los valores se promediaban entre 0.250 a 0.442 L/kg [12].

El perfil farmacocinético del sulfato de magnesio después de la infusión intravenosa ha sido descrito en un modelo de 2

compartimientos, con una fase de distribución rápida y una lenta de eliminación. La estimación que realizó Wang en 20 pacientes preeclámplicas con este modelo de 2 compartimientos fue de 0.250 ± 0.010 L/kg y para la vida media de eliminación de 0.570 ± 0.012 L/Kg respectivamente.

El magnesio administrado parenteralmente se distribuye en el compartimiento intravascular. La parte no ionizada intravascular difunde al espacio extracelular dentro del hueso y cruza la placenta llega al líquido amniótico y al feto. Existen grandes cantidades en el espacio intracelular (excepto glóbulos rojos) y una pequeña cantidad en el espacio extracelular. Solamente la parte extracelular del magnesio en el espacio intravascular es lo que podemos medir en el estudio.

Eliminación

El sulfato de Magnesio se excreta por el riñón, el cual representa la única vía de eliminación, siendo esta muy rápida y sin que ocurra metabolismo. De esta forma al final de 4 hrs de tratamiento, el 44% del $MgSO_4$ administrado ha sido eliminado. A las 24 hrs después de su infusión más del 90% del Mg ya ha sido eliminado. Los pacientes con función renal alterada pueden desarrollar hipermagnesemia con la dosis administrada [12]. En pacientes con función renal normal, la depuración del $MgSO_4$ se incrementa en forma lineal con las concentraciones séricas, así como la tasa de excreción urinaria iguala a su tasa de infusión, siendo la excreción urinaria de magnesio en 24 hrs casi igual a la cantidad administrada. El perfil farmacocinético del $MgSO_4$ después de la administración intravenosa puede ser descrito por un modelo bicompartimental con una fase de distribución rápida alfa y una lenta de eliminación beta.

Vida media

En pacientes con función renal normal es de 4 hrs. Si la tasa de filtración glomerular disminuye, la vida media del sulfato de Magnesio

aumenta. La vida media de eliminación estimada en un modelo de 2 compartimientos fue de 4.09 ± 1.94 hr [12]. En 30 mujeres embarazadas después de una infusión intravenosa de 7.5 gr. en una hora, y de 7.5 gr. en 5 hrs; la vida media estimada en un modelo de un compartimiento fue de 3.66 ± 1.97 hr.

La terapia con sulfato de magnesio influye en la eliminación del calcio. La concentración de calcio urinario aumenta 4.5 veces durante la infusión de $MgSO_4$ y la excreción urinaria de calcio se incrementa 3 veces más; la probable explicación es que el magnesio y el calcio compiten por sitios comunes de reabsorción. En el riñón, el magnesio no unido a proteínas es filtrado por los glomérulos y reabsorbido en los túbulos. La fracción reabsorbida es indirectamente proporcional a la concentración sérica.

La concentración de magnesio alcanzada en el plasma después de la administración parenteral después de una dosis dada depende del Volumen de distribución (V_d) y la excreción renal. En presencia de oliguria severa o enfermedad renal avanzada el V_d determina la concentración. Con una función renal normal, el aclaramiento es el determinante primario de la concentración de magnesio sérico. En resumen, se ha demostrado que la máxima concentración sérica durante la terapia depende de la frecuencia de infusión y no de la dosis total administrada, o de la duración una vez que la meseta se ha alcanzado.

FARMACODINAMIA.

Los efectos clínicos y la toxicidad del sulfato de magnesio han sido vinculados a su concentración plasmática. La concentración de 1.8 a 3 mmol/l (0.45 - 0.75 gr) ha sido sugerida para el tratamiento de las convulsiones eclámpicas. La dosis precisa de magnesio y la concentración necesaria para evitar convulsiones no ha sido determinada. La toxicidad materna es rara si la madre es monitorizada cuidadosamente. El primer signo para medir toxicidad en la madre es la pérdida del reflejo patelar, el cual ocurre con concentraciones plasmáticas entre 3.5 a 5 mmol/l. La parálisis respiratoria ocurre entre

5 a 6.5 mmol/l. La conducción cardiaca es afectada a concentraciones mayores de 7.5 mmol/l, y el paro cardiaco puede ocurrir cuando el magnesio excede los 12.5 mmol/l [13].

Los efectos adversos relacionados con la administración de sulfato de magnesio incluyen: rubor (<20%), náusea y vómito (>3%), debilidad muscular y disminución de los reflejos (<2.5%), depresión respiratoria (<1%), hipotensión, palpitaciones y taquicardia (<1%), sed, cefalea, mareo y confusión en menores porcentajes. El antídoto es el gluconato de calcio en una dosis de 10 ml al 10% de forma IV sin exceder 5 ml por minuto.

Es importante resaltar que en la administración de sulfato de Magnesio por cualquier esquema, se deben de vigilar que los reflejos tendinosos profundos estén presentes, que la frecuencia respiratoria sea de 16 /min, así como que la diuresis sea la adecuada.

El magnesio puede cruzar rápidamente la placenta, por lo que el feto no es inmune a los efectos adversos. Lipsitz reportó depresión respiratoria e hiporreflexia en un pequeño número de neonatos de madres tratadas con infusión de MgSO₄.

El objetivo de este estudio fue determinar el comportamiento farmacocinético del sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia y eclampsia, así como determinar las variables que influyen sobre el aclaramiento.

JUSTIFICACIÓN.

No existe ningún trabajo en nuestro medio que nos permita conocer el perfil farmacocinético del sulfato de Magnesio, y los trabajos previos (asiáticos y australianos) no son aplicables a la población mestiza e indígena de nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un diseño descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, longitudinal en donde se incluyeron mujeres embarazadas con preeclampsia y eclampsia que se atienden en la unidad de tococirugía del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Se analizaron 40 mujeres que reunían los criterios de preeclampsia severa, previa monitorización no invasiva; a quienes se les colocaron catéter central y sonda urinaria. En el área de urgencias se les administró 6 gr. de sulfato de Magnesio como dosis de carga en media hora, seguidos de 1 gr. por hora hasta lograr estabilidad hemodinámica y la evaluación del estado neurológico.

El servicio de Ginecología y obstetricia estuvo encargado de la administración y decisión del tratamiento al igual que el retiro del mismo. Se tomaron muestras aleatorias posteriores al bolo y a diferentes horas de la infusión, aún al término de la infusión. Se valoraron signos vitales, uresis, estado de conciencia, estado del producto en el caso de aún no llegar al término, correlacionándolo con los niveles séricos de magnesio. Se tomaron en cuenta los resultados de laboratorio que aparecían en sus expedientes clínicos (biometría hemática, química sanguínea, gasometrías arterial y venosa) así como la valoración del estado general al ingreso hospitalario. Anexo 1.

Todas las pacientes contaron con consentimiento informado de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Anexo 2.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión.

Pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa primigestas o multigestas en tratamiento con sulfato de magnesio por el médico ginecoobstetra tratante.

El diagnóstico de preeclampsia severa fue realizado con uno o más de los siguientes criterios: TA sistólica >160 mmHg ó diastólica >110 mmHg, proteinuria mayor de 5 gr en 24 hrs; complicaciones médicas (edema pulmonar, falla renal aguda, edema cerebral, hematoma hepático, Síndrome de HELLP), restricción en el crecimiento intrauterino y/o oligohidramnios, síntomas que sugieran compromiso orgánico como cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico, tinnitus.

El diagnóstico de Síndrome de HELLP se basó en las siguientes anormalidades de laboratorio: hemólisis, bilirrubinas totales > 1.2 mg/dl, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, elevación de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [TGO] > 70 U/lt, alanino aminotransferasa [TGP] > 50 U/lt, DHL > 600 U/ lt), trombocitopenia < 150 ,000 mm³.

La falla renal aguda se diagnosticó con la presencia de oliguria-anuria en asociación con la reducción severa de la función renal (aumento de creatinina y urea sérica así como disminución de la depuración de creatinina). La Oliguria como la producción <0.5 ml/kg/hr, o menor de 100 ml en 4 horas.

Criterios de exclusión.

Pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, con antecedente de hipertensión previa a la gestación, o 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 contraindicación para su administración (fármacos antihipertensivos).

Criterios de eliminación.

Pacientes con complicaciones como choque hemorrágico, edema agudo pulmonar, preeclampsia leve o cualquier otra que requiriera el retiro del sulfato de magnesio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Independientes

Edad, edad gestacional, forma de término de la gestación (parto, cesárea), Hb, Hto, creatinina sérica, albúmina, TGO, TGP, plaquetas, TP, TPT, INR, PH, EB, PCO₂, SVO₂, dolor abdominal, Apgar, velocidad de infusión, cantidad en bolo.

Dependientes

- Aclaramiento
- Presión arterial
- Uresis
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Reflejos osteotendinosos
- Concentraciones séricas de Magnesio

- Escala de sedación de Ramsay

- 1.- Ansioso y agitado
- 2.- cooperador, orientado y tranquilo
- 3.- Responde a la llamada
- 4.- Dormido, con respuesta rápida a la luz o al sonido, o a un golpe en la glabella
- 5.- Respuesta lenta a la luz o sonido o a un golpe en la glabella
- 6.- No hay respuesta

- Escala de coma de Glasgow

Nunca	1	
Al dolor	2	
A la voz	3	Respuesta ocular
Espontánea	4	
Ninguna	1	
Mascullada	2	
Inapropiada	3	Respuesta verbal
Confusa	4	
Orientada	5	
Ninguna	1	
Extensión	2	
Flexión anormal	3	
Retirada	4	Respuesta motora
Localización del dolor	5	
Obedece órdenes	6	

RESULTADOS.

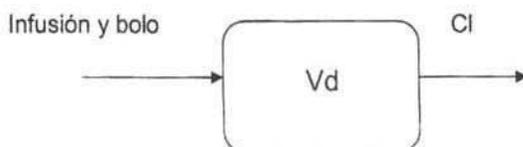
ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Modelamiento Farmacocinético

Los datos fueron analizados utilizando un programa de modelamiento poblacional iterativo Bayesiano en dos etapas. Este algoritmo no paramétrico permite estimar los valores de los parámetros poblacionales a partir de un número escaso de concentraciones en plasma como es el caso en estas pacientes gravemente enfermas, lo que lo hace superior a los métodos tradicionales que requieren de un muestreo extensivo.

En una primera etapa se define el modelo estructural (ver figura inferior) y a partir de esta información y las concentraciones de todos los pacientes se hace una estimación inicial del rango de valores de los parámetros farmacocinéticos para toda la población. El programa utiliza un algoritmo de maximización de expectativas en el que en forma iterativa converge en una solución basada en el valor del logaritmo de máxima verosimilitud. En este estudio nosotros utilizamos una variación menor a 0.001 unidades con respecto al ciclo previo como criterio de convergencia.

Los parámetros poblacionales obtenidos se utilizaron entonces como distribución inicial en un programa de ajuste farmacocinético Bayesiano para obtener los valores de aclaramiento y volumen de distribución para cada paciente. Posteriormente las concentraciones predichas a partir de los parámetros estimados para cada paciente y la historia de dosificación fueron comparadas con las concentraciones observadas. El sesgo y la precisión fueron calculados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La edad promedio fue de 24 ± 6 años, la edad gestacional fue de 37 ± 3 semanas. El 97.5% de las pacientes se diagnosticaron con preeclampsia severa y el 2.5% con eclampsia. El Apgar promedio al minuto fue 8 y a los 5 min de 9. En el 75% de los casos se realizó cesárea.

Los resultados de laboratorio promedio fueron los siguientes: Hb 12.6 ± 2 mg/dl, Hto $37.4 \pm 6\%$, creatinina 0.8 ± 0.5 mg/dl, albúmina 2.27 ± 0.5 g/dl, plaquetas $192,000 \pm 10,000$, TP $9.6 \pm 0.8s$, TPT $30 \pm 4s$, INR 0.8 ± 0.08 . El valor promedio que fue de 3.16 ± 0.9 L/h en las 40 pacientes.

La figura 1 muestra el desempeño predictivo del modelo farmacocinético a través de la relación entre las concentraciones predichas y observadas del sulfato de Magnesio. El coeficiente de determinación (R^2) fue de 0.87, con un sesgo de -0.03 mg/dl y una precisión de 0.357 mg/dl.

La figura 2 muestra las concentraciones simuladas de $MgSO_4$ de acuerdo al modelo para un esquema de dosificación de 6 gr de dosis de carga y una infusión de 1 gr/h durante 48 hrs, como puede observarse, existe una amplia variabilidad en las concentraciones del sulfato de magnesio alcanzadas en el estado estable.

Con el propósito de determinar la influencia de la función renal sobre el aclaramiento del sulfato de magnesio se estimó la asociación entre este y los niveles de creatinina. La correlación fue de 0.41 ($p < 0.05$) mostrando una relación inversa significativa. Figura 3.

En la figura 4 se muestra la relación farmacodinámica entre las concentraciones de magnesio y la presión arterial diastólica como un marcador subrogado de las resistencias vasculares sistémicas, observándose una correlación débil aunque estadísticamente significativa.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DISCUSION

En el presente estudio se determinó el comportamiento farmacocinética y farmacodinámico del $MgSO_4$ en pacientes preeclámpticas utilizando un abordaje poblacional. Nuestros resultados mostraron un aclaramiento promedio de de 3.16 L/h con un coeficiente de variación de 28.4% y un Vd de 37.8 L con un coeficiente de variación de 45%.

Nuestros resultados son similares a los previamente publicados por Chuan y cols. los cuales obtuvieron utilizando un modelo unicompartimental un Cl de 4.28 L/h con un coeficiente de variabilidad de 37.3% y un Vd de 32.3 L con un coeficiente de variabilidad del 32%. Sin embargo nosotros obtuvimos un coeficiente de variabilidad mucho más amplio para el volumen de distribución. Debido a que el magnesio se distribuye en un espacio similar al agua corporal total, esta mayor variabilidad en nuestros pacientes pudiera estar relacionada a un estado de hidratación inadecuado en algunas de las pacientes ya que hay que recordar que nuestra población estudiada representa pacientes que ingresaron a través del servicio de urgencias muchas de ellas sin control prenatal adecuado.

El método utilizado en este estudio para la estimación de los parámetros farmacocinéticas difiere del utilizado por otros investigadores los cuales han aplicado un método paramétrico, específicamente el programa NONMEM. Nosotros utilizamos un método no paramétrico, bayesiano, iterativo en dos etapas el cual permite realizar la estimación de los parámetros utilizando un número reducido de muestras por paciente, este método ha sido utilizado previamente por varios autores y ha demostrado que ofrece resultados similares a los métodos paramétricos convencionales [1].

Por otro lado para tratar de explicar la variabilidad observada en el $MgSO_4$ se determinó la influencia de diferentes covariables existiendo únicamente una relación débil pero significativa entre el aclaramiento del $MgSO_4$ y los niveles de creatinina sérica.

CONCLUSIONES

La influencia de la función renal sobre el aclaramiento del $MgSO_4$ podría caracterizarse mejor si se relaciona con la depuración de creatinina, sin embargo esta no nos fue posible estimarla ya que no contamos con el peso de cada paciente.

En cuanto a la utilidad de este modelo farmacocinético se hace evidente al ver la relación que existe entre la concentración observada y la concentración predicha por el modelo; una expresión de la capacidad predictiva de este.

Los parámetros estimados especialmente el aclaramiento permiten predecir las concentraciones con un sesgo mínimo (-0.03 mg/dl), y una alta precisión (0.128 mg/dl). Sin embargo la variabilidad interindividual continua siendo muy importante como se muestra en la figura 2; en donde en un esquema rutinario de bolo e infusión las concentraciones pueden mostrar una diferencia por arriba de un 200%.

Lo anterior hace necesario el monitoreo rutinario de las concentraciones de $MgSO_4$ y la revaloración de los parámetros farmacocinéticos utilizando un sistema de control bayesiano para evitar en estas pacientes concentraciones subterapéuticas o tóxicas.

Desde el punto de vista farmacodinámico nosotros tratamos de determinar las concentraciones del $MgSO_4$ y la presión arterial sistólica, esta como una variable subrogada de las resistencias vasculares sistémicas, los resultados mostraron una correlación débil aunque significativa entre ambas variables. Recordando que el $SOMg_4$ tiene un efecto relajante en el músculo liso y su administración se asocia a una disminución del tono vascular, sin embargo su administración en la paciente preecláptica está básicamente encaminado en la prevención de crisis convulsivas de ahí que su relación con la presión diastólica puede no ser muy intensa debido a que las concentraciones en general fueron bajas.

Un mejor modelo farmacodinámico podría realizarse con un marcador subrogado de la excitabilidad del sistema nervioso central como la presencia o ausencia de *clonus*.

En resumen nosotros desarrollamos un modelo farmacocinético para un grupo de pacientes con preeclampsia utilizando un modelo no paramétrico. Este modelo puede servir como modelo a priori en un sistema de predicción bayesiano que permita un mejor control de las concentraciones del sulfato de magnesio en esta población de pacientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Se me ha explicado que padezco la enfermedad Preeclampsia que es una enfermedad grave que pone en riesgo mi vida y la de mi futuro hijo, se caracteriza por elevaciones de la presión, dolor de cabeza, hinchazón, alteraciones en mi orina así como disminución de ésta, y puede ser mortal por las alteraciones en mi cerebro. Se me propone participar en el proyecto para estudiar la eliminación y distribución en mi cuerpo del sulfato de magnesio (la solución que infunden en mi vena por medio de una bomba de infusión)como una posible alternativa para mi padecimiento.

Se me ha informado que se tomarán 4-5 muestras de sangre de 3 centímetros cúbicos, esta toma es la base del estudio, ya que se medirá en el laboratorio la cantidad de medicamento que me están infundiendo. Además se me practicarán mediciones corporales que son totalmente inofensivas como tomar la presión y otros signos vitales.

Se me explicó que la toma de sangre puede dar como resultado moretones, sangrados e infección, estos se resolverán en término de una o 2 semanas, no es necesario un tratamiento específico, y puedo aplicarme fomentos de agua tibia

Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes teniendo garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración. En caso de no sentirme a gusto con el estudio tengo libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que influya en el tratamiento que recibo. Autorizo la publicación de los resultados de este estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Farmacocinética poblacional del sulfato de magnesio en las mujeres preeclámpticas y eclámpticas

Nombre y firma del paciente o responsable legal _____

Nombre, y firma del testigo 1 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre, y firma del testigo 2 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del Investigador Responsable : Dra Sandra Yanet Rueda Ortiz

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Queda entendido que la Dirección e Investigación o los Comités de Ética y de Investigación podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al 56 66 60 21

Huella digital

Concentraciones de Magnesio, de acuerdo al modelo
farmacocinético

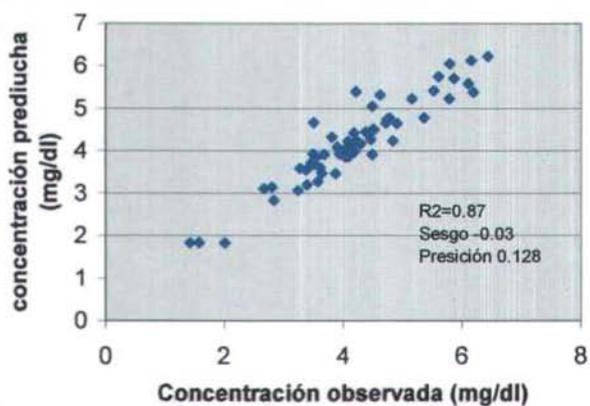


Figura 1

Concentraciones simuladas según un esquema de bolo y una infusión
continua de Sulfato de Magnesio

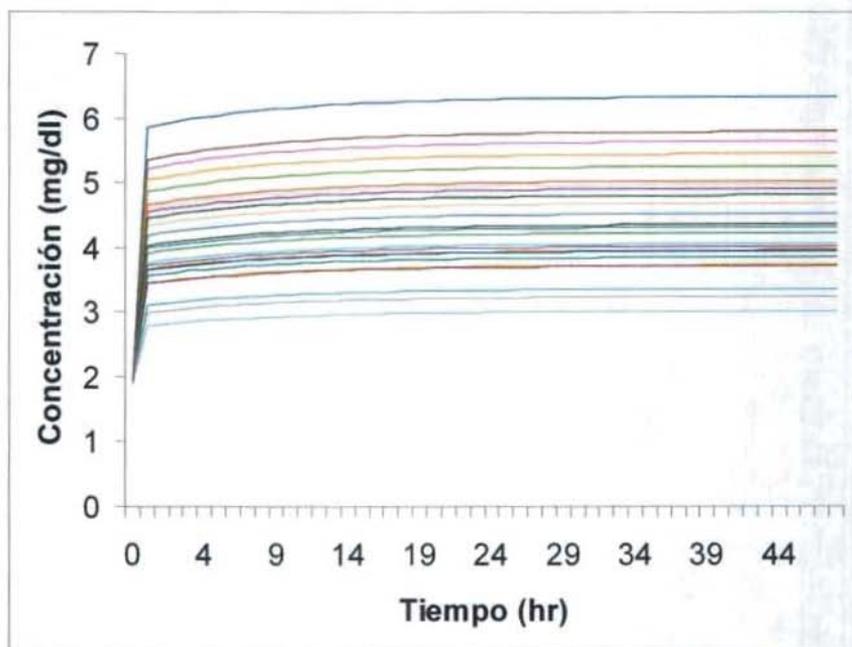


Figura 2

Asociación del aclaramiento de Magnesio y la creatinina sérica

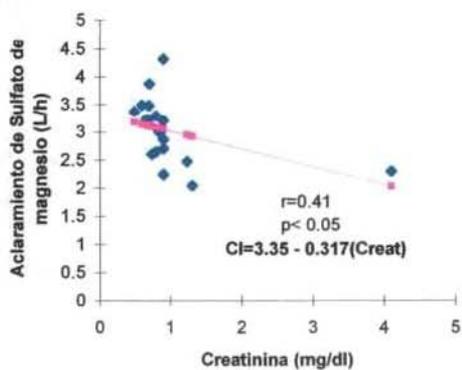


Figura 3

Relación farmacodinámica de las concentraciones de magnesio y la
tensión arterial diastólica

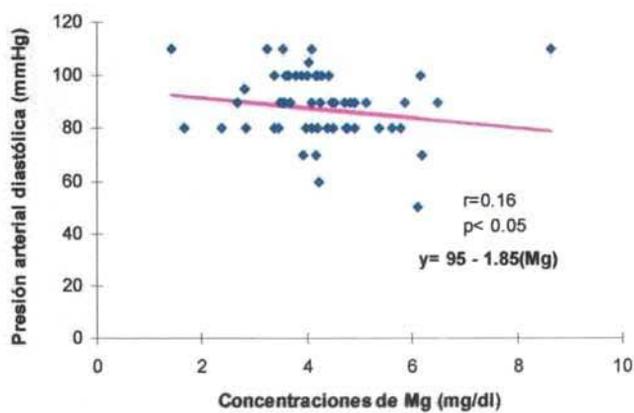


Figura 4

BIBLIOGRAFÍA

1. Jian Lu, Nightingale. Magnesium sulfate in eclampsia and preeclampsia. Pharmacokinetic principles. Clin pharmacokinetics 2000 Apr; 38 (4) 305-314
2. Chuan, Charles, Boyle. Population pharmacokinetics of magnesium in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 593-9
3. Pascal Laurant. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. Journal of hypertension 2000 18: 1177-1191
4. Lew, Klonis. Emergency management of eclampsia and severe preeclampsia. Emergency medicine 2003 15, 361-368
5. Vigil de Gracia, Montufar Rueda. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks of gestation. European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology 107 (2003) 24-27
6. Lipsteoin, Lee. A current concept of eclampsia. Am J of Emergency Medicine Vol 21 no.3 May 203
7. Taber, Tan, Chao. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1017-21
8. Witlin, Baha, Sibai. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstetrics and gynecology Vol 92 No.5 NOV 1998
9. Dep of Obst and Gyn Medical University of South of Carolina. Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in preeclamptic and preterm labor patients. Am J Obstet Gynecol 173 (4) 1249-1253 Oct 1995
10. Greene, Michael. Magnesium sulfate for preeclampsia. The New England Journal of Medicine Vol 348 (4) Jan 23 2003 p 275-276
11. Katz, Farmer. Preeclampsia into eclampsia: Toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000; 182; 1389-96
12. Kirsters, Barenbrock. Membrane magnesium in preeclampsia. AJH April 1998 Vol 11 No 4 Part 2
13. Kirsters, Barenbrock. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. AJH 2000; 13; 765-769

14. Sciscione, Ivester. Acute pulmonary edema in pregnancy. The American college of obstetricians and gynecologist Vol 101. No.3 March 2003
15. Halhali, Wimalawansa. Calcitonin gene and parathyroid hormone related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. The Am College of obstetric and gynecol 2001: 97: 893-7
16. Scudeiro, Khoshnood. Perinatal death and tocolitic magnesium sulfate. Obstetrics and gynecology 2000: 96: 178-82
17. Livingston, Ramsey. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia; a randomized controlled trial. The Am Coll of Obstet and Gynecol 2003: 101: 217-20
18. Kovac, Howard, Pierce. Fetoplacental vascular tone is modified by magnesium sulfate in the preeclamptic ex vivo human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol 2003: 189: 839-42
19. Sibai. Magnesium sulfate in preeclampsia. Lessons learned from recent trials Am J Obstet Gynecol 2004 190 1520-6
20. Brien, Shumate. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP syndrome. Impact in regional anesthesia Am J Obstet Gynecol 2002: 186- 475-9
21. Isler. Postpartum magnesium sulfate prophylaxis. A prospective trial utilizing clinical parameters to indicate duration of therapy for hypertensive diseases of pregnancy. Obst and Gynecol 44S
22. Gretchen Henkel. This month in Anesthesiology. Anesthesiology Vol 99 No. 3 Sept 2003
23. Finsterer, Schaflager. Nitroglycerin aggravated preeclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome Neurology Vol 61. No 5 Sept 9 2003
24. Elliott. Hypertensive emergencies. Crit. Care Clin Vol 17, No. 2 April 2001
25. Ramanathan, Bennet. Preeclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. Anesthesiology Clinics of North Am Vol 21, No 1 March 2003
26. Transactions of the sixty eight annual meeting of the central association of obstetricians and gynecologist. Am J Obstet Gynecol Vol 184. No. 7 Jun 2001
27. Burrows- Treatments for preeclampsia and hypertension in pregnancy. Evidence based Obst Gynecol Vol 4 No.3 Sept 2002
28. The Magpie Collaborative Group. Magnesium sulphate reduced the risk of eclampsia in women with preeclampsia without harm to

mother or infant. Evidence based Obstet and Gynecol Vol 4 No 4
Dec 2002

29. Douglas, Naylos. Critical care obstetrics and gynecology Crit Care Clin Vol 19 No. 1 Jan 2003
30. Belfort, Varner. Grunewald. Cerebral perfusion and nor cerebral blood flow may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia. An J Obstet and Gynecol Vol 187 No. 3 Sept 2002
31. Dacey Endocrine and metabolic disfunction. Hypomagnesemic disorders. Crit Care Clin Vol 17. No. 1 Jan 2001
32. Wakefields H. Pon, Smith, A. Racine, and A. Gelfand. Bayesian analysis of linear and no linear population models applied . Statistics 1994; 43: 201-222