



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

**Farmacocinética Poblacional  
del Sulfato de Magnesio en  
Pacientes con Preeclampsia  
Severa y Eclampsia**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANGELA BERENICE GASTELUM HERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



MÉXICO D.F.

JULIO 2008



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea  
González bajo la Dirección del Dr. Gustavo Lugo Goytia.

Este trabajo de Tesis con No. 02-71-2004 , presentado por el alumno Angela Gastelum Hernández se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Gustavo Lugo Goytia, y por la División de Investigación Clínica cargo de la Dra. Pilar Mata Miranda con fecha del 28 de Julio de 2008 para su impresión final.

División de Investigación Clínica  
Dra. Pilar Mata Miranda

Tutor Principal  
Dr. Gustavo Lugo Goytia

## AUTORIZACIONES

DR. ALFONSO GALVAN MONTAÑO  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

DR. OCTAVIO SIERRA MARTÍNEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

DRA. RITA VALENZUELA ROMERO  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA Y POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA  
ASESOR DE TESIS, DIVISIÓN DE ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

DR. HILARIO GUTIERREZ ACAR  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ Y

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y las herramientas para vivirla.

A mi esposo Cristian, por ser el motivo, el soporte, el ejemplo, mis ganas de seguir adelante... mi felicidad.

Por amarme... Por hacerme sentir feliz de ser quien soy.

A mis tias por haberme enseñado a ser mujer, a ser fuerte, por haberme acompañado a lo largo de mi vida, en cada triunfo, en cada fracaso, por haberme apoyado en todas mis decisiones, por haberme enseñado que con amor y esfuerzo todo se puede.

A mi hermana Norma, por compartir todo conmigo, por estar siempre a mi lado y por ser siempre la palabra de alivio que quise escuchar.

A mi amiga Karla por recordarme que ser hermana no es nacer de la misma madre, sino crecer en el mismo sueño.

A mis adscritos, por compartirme sus conocimientos, por creer en mi

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12
OBJETIVOS.....	24
HIPÓTESIS.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	33
GRÁFICAS Y TABLAS.....	34
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41

## **INTRODUCCION.**

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

En 1839 se notó la asociación de la eclampsia con la albuminuria y con la hipertensión en 1897[2]. Estos descubrimientos 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 continuaba en un 25-30% durante el primer cuarto del siglo XX.[2][9]

La preeclampsia - eclampsia es 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 en 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. Afecta a primigestas jóvenes o añosas, y daña sistemáticamente los niveles celular, endotelial, plaquetario y trofoblástico, y afecta principalmente 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, con fuga de líquidos al espacio extravascular,

lo que a su vez provoca hipovolemia y edema. Existe una falla en la expansión de volumen, esto causa reducción en el volumen intravascular, vasoconstricción generalizada y hemoconcentración.

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

La incidencia es de 2-8% de todos los embarazos, pero en hospitales institucionales de concentración, localizados en las grandes ciudades de la república mexicana, estas cifras se elevan a más del 20%. La preeclampsia severa se presenta en 6-8%, la severa se calcula en este país en 6570 casos anualmente y la eclampsia en alrededor de 2190 por año. 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 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]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La preeclampsia presenta la 1ª 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[17][18].

## MARCO TEÓRICO.

### 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 Ángeles[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 que empezó a ser la piedra fundamental para el tratamiento.[9] El uso del MgSO<sub>4</sub> 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. Zuspan recomendó su régimen IV que consistía en la administración de 4 gr IV de MgSO<sub>4</sub> seguido de 1 gr/h como dosis de mantenimiento. Sibai y col. modificaron el esquema de Zuspan al administrar dosis de carga de 6 gr seguidas de 2 gr hora de mantenimiento.

Pritchard identificó niveles séricos de MgSO<sub>4</sub> apropiados para el tratamiento de pacientes eclámpicas de 3.7 a 7 meq o 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.

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. Una encuesta realizada en Gran Bretaña publicada en 1992 encontró que el diazepam y la fenitoína fueron los anticonvulsivos preferidos y que sólo 2% de los consultantes usaban sulfato de Mg 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 2000 mujeres hipertensas admitidas para labor en el hospital de Parkland en Dallas[14]. El magnesio fue superior a la fenitoína y al diazepam para la prevención de convulsiones eclámpicas en 1700 mujeres en un estudio conducido en 23 instituciones en 8 países.

Recientemente fue realizada una comparación con placebo en el estudio MAGPIE, el magnesio demostró cortar 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.

Ahora hay un consenso internacional que el magnesio es el tratamiento de elección para la preeclampsia y eclampsia pero el mecanismo bajo el cual actúa continúa en discusión. Aunque el magnesio es un ion que actúa directamente como relajante del músculo liso a relativamente 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 magnesio deteriora la transmisión neuromuscular y la intensidad del bloqueo neuromuscular se prolonga, relacionándose con bajos niveles de calcio.

Las convulsiones eclámpticas son el resultado de isquemia local producida por vaso espasmo 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 4gr , administradas en 15 min. si la mujer está convulsionando es recomendable administrar bolos de 2 a 4 gr administrados en 5 min.

En los inicios del siglo XXI el mecanismo de acción del ion del magnesio elude a una definición precisa, y todavía el sulfato de magnesio continua siendo el estándar del manejo.[24] Estudios aleatorizados han estudiado la efectividad del sulfato de magnesio comparado con diazepam, fenitoína y el cóctel lítico ( clorpromazina, prometazina, y petidina) en el tratamiento de la eclampsia. El estudio más significativo ha sido el Collaborative Eclampsia Trial, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparando el magnesio con el diazepam y la fenitoína con 1687 mujeres incluidas, los resultados demostraron una reducción en el riesgo de 52% en el primer grupo y 67% en el grupo de fenitoína.

El mecanismo por el cual el sulfato de magnesio 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, mientras que otros creen que el principal sitio de acción es el SNC, con mínimo efecto bloqueador a nivel neuromuscular. Se ha propuesto que las crisis convulsivas en pacientes preeclámpticas son como consecuencia del flujo sanguíneo reducido, como resultado de vasoespasmo intenso y la sensibilidad incrementada a sustancias vasopresoras, se cree que este vasoespasmo es debido a la disfunción endotelial, lo cual a su vez es resultado de la lesión mediada por radicales libres. 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<sub>4</sub>, lo que le confiere su actividad anticonvulsivante[17]

# FARMACOLOGIA DEL MAGNESIO

## Farmacocinética

### Absorción.

Administrado intramuscularmente las concentraciones llegan a una meseta a las 2 horas, seguido de una disminución gradual durante las siguientes 6-8 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 al feto 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 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 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> hora de tratamiento. Los valores se promediaban entre 0.250 a 0.442 l/kg [12].

El perfil farmacocinético del 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 preeclámpticas con este modelo de 2 compartimientos fue de  $.250 \pm 0.010$  L/kg y para la vida media de eliminación de  $0.570 \pm$  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.

Se excreta por el riñón, el cual representa la única vía de eliminación, es muy rápida, y no ocurre metabolismo. Al final de 4 hrs de tratamiento el 44% del Mg administrado a 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<sub>4</sub> se incrementa en forma lineal con las concentraciones séricas, la tasa de excreción urinaria iguala a su tasa de infusión y la excreción urinaria de magnesio en 24 hrs es casi igual a la cantidad administrada. El perfil farmacocinética del Mg SO<sub>4</sub> 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 4 hrs, si la tasa de filtración glomerular disminuye, la vida media del sulfato de Mg aumenta, la vida media de eliminación estimada en un modelo de 2 compartimientos fue de  $4.09 \pm 1.94$  h [12]. En mujeres embarazadas después de una infusión intravenosa de 7.5 gr en una hora, y de 7.5 gr en 5 h. La vida media estimada en un modelo de un compartimiento fue de  $3.66 \pm 1.97$  hr en 30 embarazadas hipertensas que recibieron las mismas dosis.

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  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , 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 túmulos. 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 y la excreción renal. En presencia de

oliguria severa o enfermedad renal avanzada el Vd 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.

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 exacta de magnesio y la concentración necesaria para evitar convulsiones no ha sido precisada. 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, ocurre con concentraciones plasmáticas entre 3.5-5 mmol/l, la parálisis respiratoria ocurre entre 5-6.5 mmol/l, la conducción cardíaca es afectada a concentraciones mayores de 7.5 mmol/l, y el paro cardíaco puede ocurrir cuando el magnesio excede de 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, disminución de los reflejos <2.5%, depresión respiratoria <1%, hipotensión, palpitaciones, taquicardia <1%, sed, cefalea, mareo, confusión. El antídoto es el gluconato de calcio 10 ml 10% IV sin exceder 5 ml por minuto. En la mayoría de las pacientes los efectos transitorios son transitorios y leves.

Es importante que en la administración del magnesio por cualquier esquema, se tengan en cuenta ciertas consideraciones: los reflejos tendinosos profundos deben estar presentes, FR de 16 por minuto, adecuada diuresis.

El magnesio puede cruzar rápidamente la placenta, y 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 MgSO<sub>4</sub>.

## **JUSTIFICACIÓN.**

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

## **OBJETIVO.**

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

## **HIPÓTESIS.**

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesaria su realización.

## **DISEÑO.**

Descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, longitudinal.

## **MATERIAL Y MÉTODO.**

Mujeres embarazadas con preeclampsia y eclampsia que se atienden en la unidad de tococirugía del Hospital General Dr Manuel Gea González. Se analizaron 20 mujeres que reunían los criterios de preeclampsia severa, previa monitorización no invasiva de las pacientes, se les coloca catéter central, y sonda urinaria. En el área de urgencias se les administró 6 gr de Mg SO<sub>4</sub> como dosis de carga en media hora, seguidos de 1 gr por hora hasta lograr estabilidad hemodinámica, y evaluar estado neurológico. El servicio de Ginecología y obstetricia estuvo encargado de la administración y la decisión del tratamiento así como su retiro. Se tomaron muestras aleatorias posterior al bolo y a diferentes horas de la infusión, así como postinfusión valorando respectivamente signos vitales, uresis, estado de conciencia, estado del producto en el caso de aun no llegar al termino, correlacionándolo con los resultados del laboratorio de magnesio. Se tomó los estudios de laboratorio así como gasometrías

arterial y venosa en el caso de poseerlas, así como el estado general con que llegó la paciente antes del estudio.

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.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado

Título Segundo, Capítulo II. De la investigación en **comunidades**  
Artículos 28-33

Título segundo, Capítulo IV De la investigación en **mujeres en edad fértil, embarazadas**, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia, **recién nacidos**; de la utilización de **embriones**, óbitos y fetos y de la fertilización asistida, Artículos 40-56

## 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 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 como indicadores de la bondad en el ajuste.

No hay un método descrito para hacer una estimación a cerca del tamaño de muestra en estudios de farmacocinética poblacional. Sin embargo, se sugiere un mínimo de 20 pacientes por cada covariable que se quiera relacionar con alguno de los parámetros farmacocinéticos, de esta forma si deseamos evaluar 2 covariables requeriríamos un número mínimo de pacientes de 40. [32]

## Criterios de Selección.

### Criterios de Inclusión.

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

El diagnóstico de preeclampsia severa será realizado con uno o más de los siguientes criterios: TA >160 sistólica o 110 mmHg

diastólica, proteinuria de al menos 5 gr en 25 hrs, ; complicaciones médicas (como edema pulmonar, falla renal aguda, edema cerebral, hematoma hepático, Sx HELLP), oliguria, restricción en el crecimiento intrauterino o oligohidramnios, o síntomas que sugieran compromiso orgánico como cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico, tinnitus.

El diagnóstico de Sx HELLP fue basado en el diagnóstico de preeclampsia y las siguientes anomalías de laboratorio; hemólisis, DHL > 600U/L, bilirrubinas totales > 1.2 mg/ Lt, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, elevación de enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa > 70 U/lit, alanino aminotransferasa > 50 U/lit, DHL > 600U/ Lt, trombocitopenia < 150 000.

Falla renal aguda será diagnosticada con la presencia de oliguria- anuria en asociación con la reducción severa en la función renal (aumento de creatinina y urea sérica así como disminución de la depuración de creatinina).

La edad gestacional será determinada por el último periodo menstrual.

Oliguria será definida la producción <0.5 ml/kg/hr, o menor de 100 ml en 4 horas.

El manejo previo al parto o a la cesárea incluirá reposo, todas las mujeres recibirán 6 gr de sulfato de magnesio como dosis de carga, seguido de 1 gr por hora durante 24 horas puerperio.

#### 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 farmacocinética del sulfato de Mg, así como aquellas pacientes en las que existiera contraindicación para su administración (administración de fármacos antihipertensivos).

#### Criterios de Eliminación.

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

FARMACOCINETICA POBLACIONAL DEL MgSO<sub>4</sub> EN PACIENTES  
PREECLÁMPTICAS Y ECLÁMPTICAS.  
HOSPITAL GENERAL MANUEL GEA GONZALEZ.

NOMBRE: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_  
 EDAD: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ SDG: \_\_\_\_\_

DX: PREECLÁMPSIA: LEVE ( ) MODERADA ( ) SEVERA ( ) ECLÁMPSIA ( )  
 HORA INICIO DOSIS CARGA: \_\_\_\_\_  
 HORA INICIO DE INFUSIÓN: \_\_\_\_\_  
 RANGO DE INFUSIÓN (g/hr): \_\_\_\_\_

SV	BASAL	2hr	4hr	8hr	12hr	24hr	30hr	36hr
T/A								
FC								
FR								
Mg (carga)								
LABS								
Hb								
HTO								
Plaquetas								
Urea								
Creatinina								
TP								
INR								
TPT								
BD								
BI								
BT								
Albumina								

**Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".**

**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 5 a 8 muestras de sangre de 5 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. Angela Berenice Gastélum.

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 Kasarik, director de las Comisiones de Ética y de Investigación al 56 66 60 21.



Huella digital  
en caso

## RESULTADOS.

La tabla 1 muestra la relación que existe entre la depuración de creatinina y el aclaramiento. La tabla 2. Muestra los resultados de laboratorio, en relación a función renal, hepática, coagulación, proteínas y hemoglobina.

El Gráfico 1. Muestra las concentraciones reales 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 cada paciente.

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 valores de la depuración de creatinina. Gráfico 2.

En el Gráfico 3 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.

DEPURACION DE CREATININA	ACLARAMIENTO DE SO4MG L/hr
122.99	2.8
166.33	3.3
129.75	3
128.67	3.2
109.52	1.4
100.55	2.1
187.37	2.6
144.90	3
109.71	2.7
129.86	4.5
89.01	1.4
99.21	1.3
167.02	1.3
158.38	3.9
146.66	3.2
161.87	1.4
108.33	1.5
121.78	2.2

Tabla 1.

HB	HTO	PLAQ	UREA	CREAT	TP	TPT	INR	BD	BI	BT	ALBUMINA
14.5	40.3	237	7.5	0.73	8.7	24.6	0.8	0.1	0.32	0.42	
14.1	41.6	235	8.9	0.73	9.1	29.4	0.8	0.11	0.68	0.79	3
15.5	42.7	293	9.5	0.66	8.5	25.9	0.8	0.13	0.65	0.78	2.4
9.3	30.1	189			9.3	29.2	0.8				
12.8	36.7	350	13.4	0.87	8.1	27	0.7	0.04	0.48	4.9	1.3
10.1	32.6	128	9.9	0.6	8.3	28	0.7	0.13	0.63	0.76	2.1
14.2	40.8	275	6.1	0.68	9.2	26.1	0.8	0.15	0.54	0.69	2.8
12.8	35.6	226	9.4	0.86	8.8	29.2	0.8	0.03	0.39	0.42	2.3
11.4	33.8	293									
14.5	43.6	272	12.8	0.99	8.7	28.2	0.8	0.03	0.57	0.6	1.4
				0.9							
16.2	47.6	128	8.2	0.65	8.8	29.9	0.8	0.1	0.41	0.51	3
15.1	44.6	142	12.6	0.78	8.7	28.4	0.8	0.05	0.09	0.14	3
13.4	38	361	4.6	0.64	9.2	25.2	0.8	0.15	0.65	0.8	3.1
				0.85							
13.8	41.3	168	8.9	0.76	8.9	28.5	0.8	0.07	0.61	5.7	

Tabla 2.

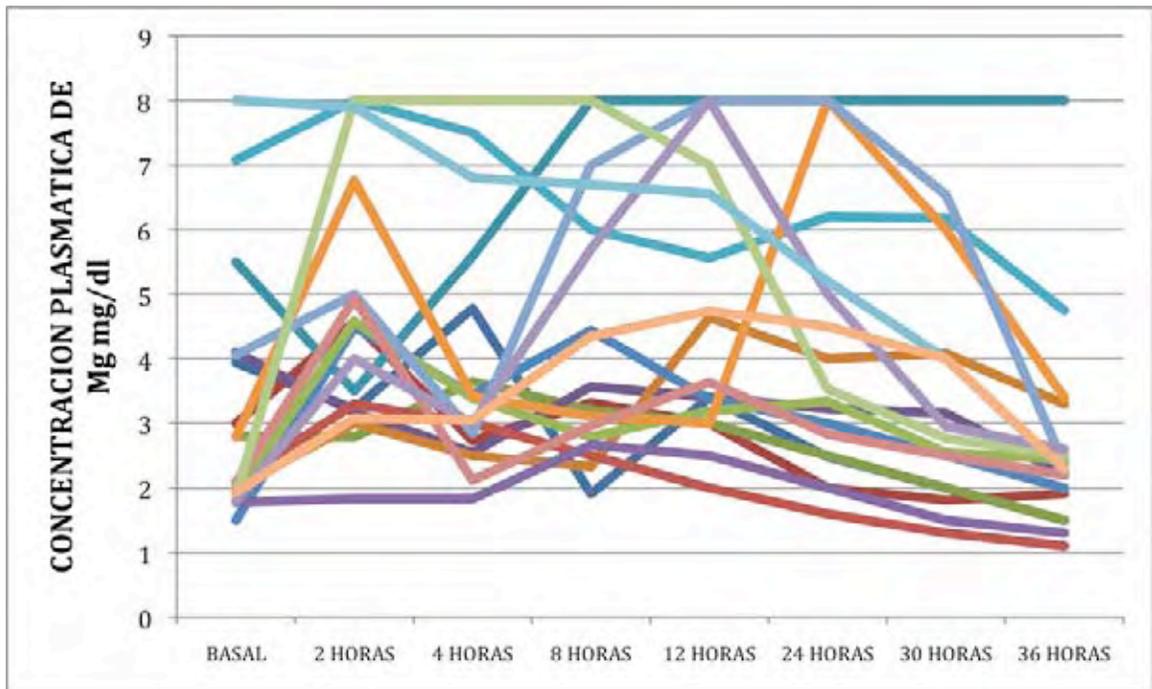


Gráfico 1.

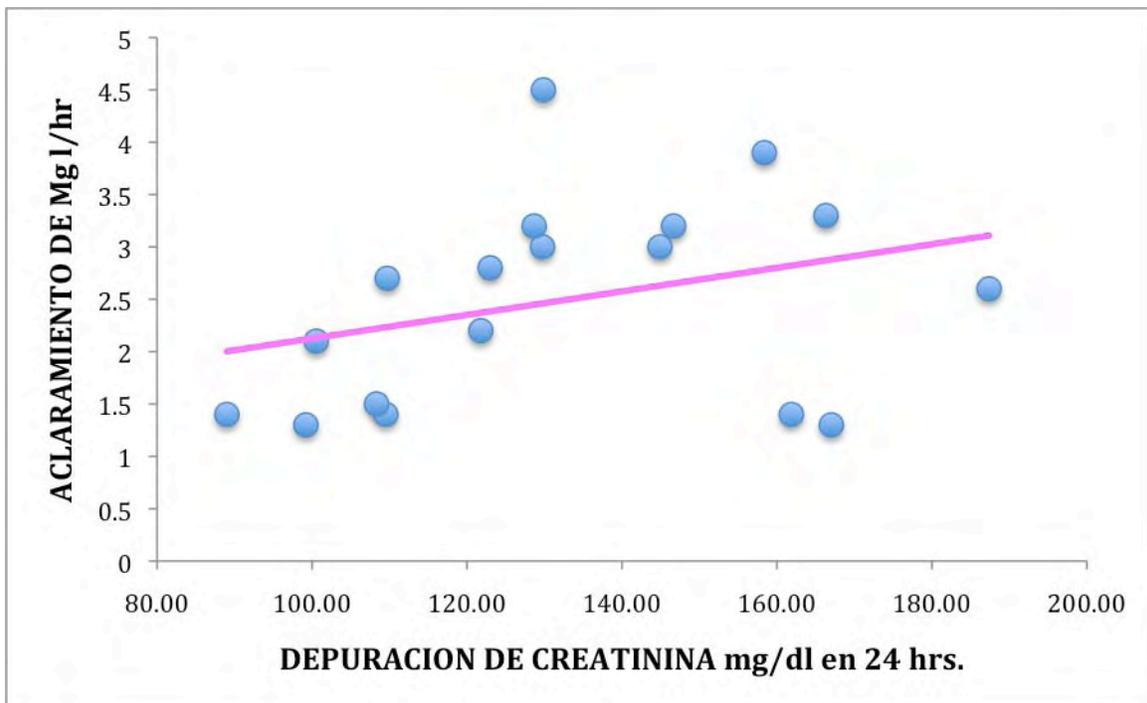
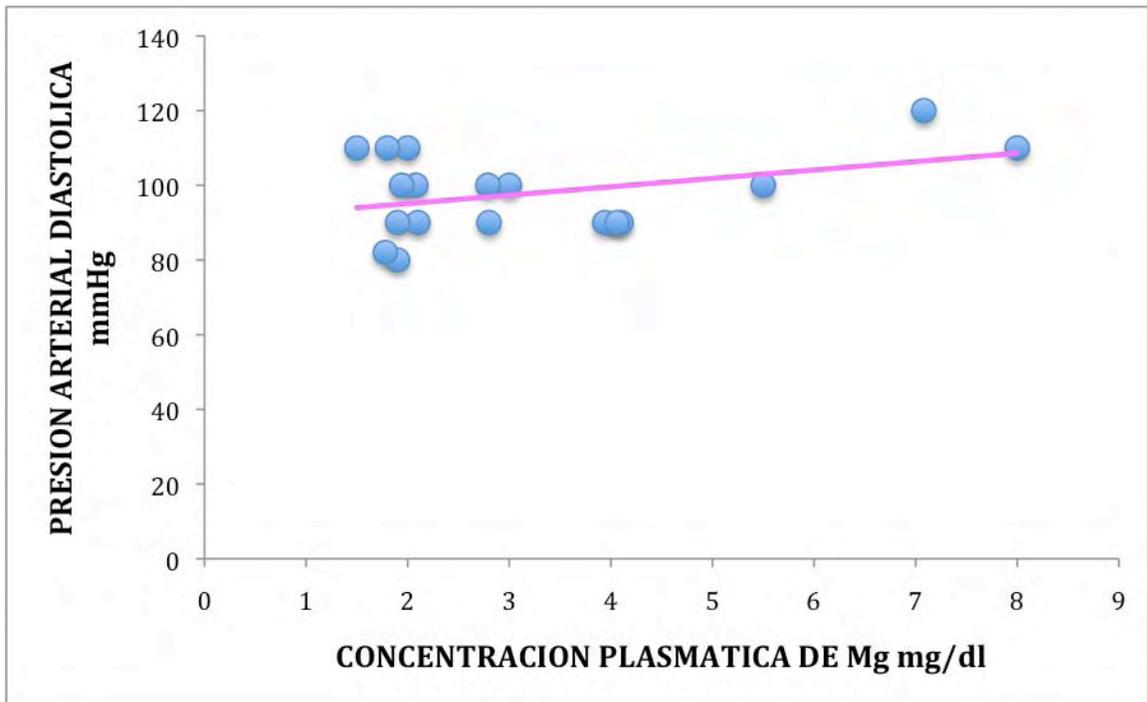


Gráfico 2.

Gráfico 3.



## **DISCUSIÓN.**

En este estudio nosotros desarrollamos un modelo farmacocinético poblacional para sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia. Nuestros resultados mostraron un aclaramiento promedio de 2.44 L/hr con un coeficiente de variabilidad del 39.3 %. Estudios previos en poblaciones caucásicas y orientales han reportado aclaramientos promedio de 4.5 L/hr con coeficientes de variabilidad amplios de un 35 a 40%. Nuestros resultados en una población predominantemente mestiza mostraron un aclaramiento promedio de 2.44 L/hr lo que representa casi un 50% mas bajo que los resultados de los autores anteriormente mencionados. Estas discrepancias pueden estar relacionadas x diferencias genéticas, fisiológicas y nutricionales. Sin embargo el aspecto más relevante es que muy probablemente las tasas de infusión tendran que reducirse en nuestra poblacion de pacientes para evitar niveles elevados que aumenten el riesgo de toxicidad. A este respecto es importante destacar que aproximadamente en un 30% de las pacientes se encontraron niveles por arriba del límite superior sugerido por la Asociación Americana de

Ginecología y Obstetricia, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos materno fetales.

Nosotros determinamos las concentraciones totales de magnesio y no las concentraciones de magnesio ionizado que son las que determinan el efecto farmacológico, sin embargo existen estudios que demuestran una buena correlación entre las concentraciones de magnesio ionizado y las concentraciones de magnesio totales. También se ha demostrado que las concentraciones en el feto son proporcionales a las concentraciones en el plasma materno, de ahí la relevancia de tener un mejor control de las concentraciones para evitar efectos adversos sobre el producto.

El aclaramiento del sulfato de magnesio mostró una relación con el aclaramiento de creatinina sin embargo ésta solo explica un 16% de la variabilidad observada por lo que no es relevante el monitoreo de la función renal para el diseño de la dosificación del  $\text{SO}_4$  de Mg en esta población de pacientes.

Es importante mantener concentraciones terapéuticas de Sulfato de Magnesio en las pacientes con preeclampsia ya que se ha demostrado que es el manejo más efectivo para el manejo de convulsiones, de esta forma la amplia variabilidad observada en el aclaramiento en

nuestra población de pacientes hace que la dosificación rutinaria sugerida de un bolo y una infusión a 1 a 2 mg/hr puede resultar en concentraciones sub y supra terapéuticas limitando por un lado su eficacia y por otro aumentando el riesgo de toxicidad respectivamente. Se sugiere que las tasas de infusión se corrijan para el aclaramiento poblacional reportado y posteriormente se ajusten de acuerdo a las concentraciones observadas y la nueva estimación del aclaramiento individual.

## **CONCLUSIÓN.**

La importancia del sulfato de magnesio radica en que ha sido utilizado por más de 75 años en obstetricia y su rol en este rubro ha atraído la atención. Los datos de las concentraciones de magnesio en estas mujeres son dispersos. De cualquier forma una población es significativa para lo que se busca en una mayor cantidad de pacientes incluidos en un modelo farmacocinético en términos de parámetros farmacocinéticos como aclaramiento y volumen de distribución.

## 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. Lipstein, Lee. A current concept of eclampsia. Am J of Emergency Medicine Vol 21 no.3 May 2003
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. Tha Am Coll of Obstet and Gynnecol 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, Schañager. Nytroglicerin aggravated preeclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome Neurology Vol 61. No 5 Sept 9 2003
24. Elliott. Hipertensive emergencies. Crit. Care Clin Vol 17, No. 2 April 2001
25. Ramanathan, Bennet. Preeclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. Anesthesiology Clinics od 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 dysfunction. 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