



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

11217

42

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

FARMACOCINÉTICA DE LA FENITOINA (DFH) EN LA  
PREECLAMPSIA -ECLAMPSIA

# TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



PRESENTA:

DRA. YOLOTZIN DEL CARMEN CÁRDENAS PÉREZ

Facultad de Medicina LA RAZA  
Esp. de Gineco-Obstetricia  
de Enseñanza e Investigación

ASESORES:

DR. CARLOS BRIONES GARDUÑO  
DRA. A. BELMONT GÓMEZ A.



MÉXICO, D.F.,

2002



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.

**FARMACOCINÉTICA DE LA FENITOINA (DFH)  
EN LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA**

**Dr. Carlos Briones Garduño**  
**Dra. Yolotzin del C. Cárdenas Pérez**  
**Dra. Belmont Gómez A.**  
**Dr. Martín Meza Vargas**  
**Dr. Raúl González Álvarez**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Con dedicatoria especial a mis padres ( Guadalupe y Jesús), por todo su amor , por saberme escuchar y por su apoyo, gracias al cual he podido concluir cada uno de los proyectos de mi vida.*

*A mis hermanos ( Aurora y Jesús ), por su ayuda, por su cariño y sus palabras de aliento que llegaban justo cuando más las necesitaba*

*A mi esposo ( Jorge Poblette ), porque sin tu comprensión, tu gran amor y toda tu ternura hiciste de este proyecto una realidad, ayudándome a mi realización como medico y como persona TE AMO*

*A ti Enck, a quien le robé momentos de tiempo y atención para la culminación de mi carrera; pero es para ti todo mi cariño*

*A mis suegros (Dora y Enrique), quienes han sido para mi desde que los conocí, mis segundos padres, apoyándome y estimulándome desinteresadamente. gracias*

*Al Doctor Carlos Briones Garduño, mi asesor y maestro quien constituye un ejemplo a seguir como profesionista y persona.*

*Al Doctor Víctor López Zepeda y a la Doctora Ángeles Pérez, por sus palabras y apoyo que me ayudaron a no desistir en el momento en que más lo necesitaba.*

*A la Doctora A. Belmont Gómez, por su colaboración en las determinaciones farmacológicas para la realización de éste trabajo*

*A mi tango, quien me proporcionó en mis momentos de desgano y tristeza, su alegría y su cariño*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# I N D I C E

<u>ANTECEDENTES HISTORICOS.</u>	<u>1</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</u>	<u>5</u>
<u>OBJETIVO.</u>	<u>6</u>
<u>HIPOTESIS.</u>	<u>7</u>
<u>MATERIAL Y METODOS.</u>	<u>8</u>
<u>CRITERIOS DE INCLUSION..</u>	<u>9</u>
<u>CRITERIOS DE NO INCLUSION.</u>	<u>10</u>
<u>CRITERIOS DE EXCLUSION.</u>	<u>11</u>
<u>CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES.</u>	<u>12</u>
<u>VARIABLE DEPENDIENTE Y</u>	
<u>VARIABLE INDEPENDIENTE</u>	<u>15</u>
<u>ANALISIS FARMACOCINÉTICO Y ESTADISTICO.</u>	<u>16</u>
<u>IMPLICACIONES ETICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.</u>	<u>17</u>
<u>RESULTADOS</u>	
<u>TABLA 1</u>	<u>18</u>
<u>TABLA II.</u>	<u>19</u>
<u>TABLA III.</u>	<u>20</u>
<u>TABLA IV .</u>	<u>21</u>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<u>ANALISIS DE RESULTADOS.</u>	<u>22</u>
<u>COCLUSIONES.</u>	<u>23</u>
<u>ANEXO I.</u>	<u>24</u>
<u>ANEXO II.</u>	<u>25</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.</u>	<u>26</u>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

En nuestra población la presencia de preeclampsia-eclampsia constituye un serio problema estimándose que la primera ocurre en un 5 a 10 por ciento de todos los embarazos, caracterizándose por hipertensión, edema y albuminuria. La segunda se presenta del 0.1 al 0.6 por ciento, siendo un evento poco común, en el cual se presentan además de los datos clínicos ya señalados, convulsiones y/o coma. (1)

Son muchos los estudios que se han realizado para conocer la fisiopatología que explica la presencia de convulsiones, algunos de los más recientes realizados mediante angiografía y TAC demuestran que ocurre vasoespasmo a nivel de la arteria cerebral media en el puerperio, y aumento en la velocidad de flujo,(controversial) repercutiendo también a nivel de la retina donde bloquea el paso de sangre a través de sus arterias ocasionando alteraciones visuales.(2)

Dentro de las teorías sobre la patogenia de la preeclampsia una de ellas; explica que existe vasoespasmo (como evento secundario) a nivel cerebral lo cual ocasiona isquemia y posteriormente edema citotóxico lo cual lleva a una vasodilatación forzada ocasionada por un intento del sistema vascular cerebral de regular los cambios producidos por la hipertensión, generando una sobredilatación, y extravasación de proteínas con el resultante edema vasogénico.(2, 3)

En condiciones normales la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral tiene un mecanismo de autocontrol que protege de los cambios repentinos de la presión arterial. Esta respuesta de autorregulación se inicia unos cuantos segundos después de registrarse cambios en la vasculatura arteriolar ; (vasoconstricción , fuga capilar y vasodilatación); y se completa entre 15 a 30 segundos después, ocurriendo esto cuando se registra una presión arterial media de 60-150 mmHg. Cabe mencionar que puede existir una reducción del flujo sanguíneo cerebral del 25 por ciento antes de que este mecanismo se dispare, pero con reducciones del 50 por ciento puede ocasionar isquemia cerebral o infarto. Es precisamente en este momento cuando puede intervenir de forma rápida y minimizar en lo posible del daño hipoxico cerebral, y prevenir la instalación de convulsiones.(3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es importante señalar que el daño endotelial a nivel cerebral se inicia cuando la presión arterial media es de 110 a 150 mg, siendo las zonas parietal y occipital las más vulnerables.(3)

Durante mucho tiempo el manejo anticonvulsivante en esta patología ha sido controvertido, siendo los medicamentos más usuales: el sulfato de magnesio y la DFH.

Durante el embarazo la farmacocinética de los medicamentos se ve alterada por toda una serie de cambios fisiológicos como mecanismo de adaptación en el organismo femenino. Por lo tanto la forma de disposición de los fármacos difiere según sea su administración, ya sea en el posparto inmediato o en el tardío o bien varias semanas después de este. Dichos cambios influyen en la biodisponibilidad de un medicamento, refiriendo algunos autores aumento en el metabolismo hepático durante el embarazo hasta en un 50 por ciento, volviendo a la normalidad hasta 6 semanas después del parto afectando las concentraciones plasmáticas del fármaco activo. El aumento del flujo sanguíneo y fluido extracelular permiten un aumento en el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles y una elevación en la filtración glomerular la cual acelera la eliminación de los medicamentos, disminuyendo de esta forma su vida media.(12)

En la preeclampsia se lleva acabo una serie de eventos tales como espasmos vasculares, lesiones vasculares, daño endotelial, aumento en la peroxidación de lípidos formación de radicales libres, entre otros, lo cual lleva aún estado hiperdinámico que altera aún más la farmacocinética, en éste caso de la DFH. (6)

Durante este estudio se identificarán la farmacocinética de la DFH, para lo cual hay que tomar en cuenta que este es un medicamento que se ha empleado como anticonvulsivo al igual que el sulfato de magnesio en el tratamiento de pacientes con preeclampsia severa-eclampsia.

El sulfato de magnesio durante mucho tiempo ha demostrado su efectividad para prevenir las convulsiones, actuando como protector cerebral, y se ha empleado como tratamiento en esta patología desde 1925, manejándose actualmente una concentración sérica óptima de 3.25 mEq/lit.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El efecto anticonvulsivo actúa disminuyendo la resistencia vascular sistémica y restaurando el volumen intravenoso, y por lo tanto previniendo directamente la vasoconstricción a nivel cerebral.

Sin embargo, este medicamento tiene importantes efectos colaterales tales como: depresión respiratoria, entre los más importantes, asociándose con un riesgo mucho mayor de mortalidad comparado con medicamentos como la DFH.(4,5,6,7 y 8)

Estudios publicados en 1996 por Robert Cincotta demostraron que el sulfato de magnesio es la droga de elección para la prevención y tratamiento de la eclampsia.

La DFH es un medicamento que también ha sido empleado con gran éxito y sin los efectos colaterales del sulfato de magnesio. Este medicamento fue sintetizado en 1908 por Biltz, pero su actividad anticonvulsiva fue descubierta hasta 1938 por Merritt y Putnam. Su mecanismo de acción consiste en que la DFH ejerce un efecto estabilizador sobre las membranas excitables de diversas células, incluyendo las neuronas; reduce los flujos de reposo de sodio y las corrientes de este que fluyen durante los potenciales de acción o las despolarización inducida químicamente. Estos efectos se deben a la inhibición de los canales de sodio sensibles al voltaje, dando como resultado la supresión de los episodios de descarga neuronal repetitiva que son inducidos por pasaje de una corriente intracelular. Efectos que pueden lograrse con concentraciones séricas por debajo de 10  $\mu\text{M}$ .

La DFH también reduce la magnitud y duración de los potenciales de acción dependientes del calcio afectando a un tipo de canal presente en las neuronas, que se inactiva rápidamente y que sus efectos inhibidores se intensifican por despolarización de la membrana. Sin embargo, no hay estudios que demuestren si las concentraciones terapéuticas de la DFH pueden influir sobre las corrientes de calcio en las neuronas en circunstancias de descarga de alta frecuencia.

La absorción de este medicamento es lenta por vía oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se han realizado estudios comparando al sulfato de magnesio con DFH para el tratamiento y prevención de la eclampsia, demostrando que el primero es superior. Sin embargo, el efecto principal a favor de la DFH, es la menor depresión respiratoria que se presenta con respecto al primero.

En esta literatura se reporta que los niveles terapéuticos de DFH deben encontrarse entre 10 a 25 microgramos por mililitro para la prevención óptima de convulsiones en mujeres que presentan esta patología. Aunque Felman y Piperger (1976) informaron control de crisis convulsivas con concentraciones séricas de DFH entre 8 y 11 microgramos por mililitro, y en estudios mas recientes hasta de 6.2 +/- 3.2 .Observándose un aumento en las concentraciones durante el posparto con respecto al parto. Considerando que aun en las primeras etapas del posparto la cantidad de proteínas plasmáticas esta disminuida, lo cual favorece la presencia de mayor cantidad del fármaco libre disponible para ser distribuido o eliminado, sobre todo cuando este se une importantemente a estas proteínas, como es el caso de la DFH, lo cual repercutirá en sus concentraciones plasmáticas.(12)

La DFH es un fármaco liposoluble, por lo cual puede encontrarse en forma importante en diferentes fluidos corporales. músculo, tejido cerebral, grasa y otros. Durante el embarazo el volumen plasmático se encuentra aumentado aproximadamente en un 50 por ciento y su redistribución, que se lleva acabo en el puerperio, afecta la biodisponibilidad de la DFH en éstas pacientes, ya que una vez recuperado el volumen plasmático inicial, pueden ser las dosis que se administren excesivas y tener efectos deletéreos e indeseables sobre la madre.

Estos cambios aunados al aumento de la función hepática y de la filtración glomerular que se observa en el embarazo hacen que la eliminación del fármaco sea mayor en las primeras horas del posparto, esperando valores de ABC bajos respecto al puerperio.

Es por ello la importancia de estudiar la farmacocinética del DFH ya que estos cambios influyen importantemente en la disposición del mismo en plasma, necesario para su efecto terapéutico, así como en la disposición del mismo en las diferentes etapas del puerperio.(12)

En el HGO3 se lleva acabo el tratamiento con DFH, manejando una dosis de impregnación de 750 a 500 mg IV, y 125 mg IV cada 8 horas como dosis de sostén

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál será el comportamiento farmacocinético de la fenitoina (Difenilhidantoinato de sodio) en las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia que reciben tratamiento convencional en el HGO3?

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **OBJETIVO**

Describir el comportamiento farmacocinético de la DFH en las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia como parte del protocolo de tratamiento de la HGO3.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **HIPOTESIS**

El presente protocolo tiene un diseño descriptivo (serie de casos) por lo cual no requiere de un planteamiento hipotético.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y METODOS**

**Material:** Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal que se va a desarrollar en la unidad de cuidados intensivos del HGO3 en pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa y eclampsia y que recibirán como parte del protocolo de tratamiento fenitoina (DFH) intravenosa, cuya dosis de impregnación es de 750 a 500 mg IV y dosis de sostén de 125 mg IV .

**Método:** se trata de un estudio piloto, en el cual bajo consentimiento informado las pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de preeclampsia severa y/o eclampsia (de acuerdo a los criterios internacionales preestablecidos: hipertensión arterial, edema, albuminuria y/o pérdida del estado de alerta y/o crisis convulsivas tónico-clónicas) y que fueron manejadas con esquema de DFH, de acuerdo a protocolo del hospital (anexo I), se les tomarán muestras de sangre periférica mediante venopunción o a través del catéter central tomando la primera muestra al ingreso de la paciente y posteriormente a las 2,4 y 5 horas pos dosis. De igual forma al tercer día de iniciado el tratamiento se tomaran muestras a las 2,4 y 5 horas después de aplicada la primera dosis del día .

Las muestras de sangre una vez recolectadas se enviarán al laboratorio de farmacología del INPER, las cuales serán procesadas con la técnica posteriormente descrita, siendo responsable la Dra. Belmont Gómez A.

Las muestras de sangre se centrifugarán a una velocidad de 2000 rev/min, extrayendo el plasma y se determinará inmediatamente la concentración del fármaco en estudio mediante la técnica de inmunoanálisis enzimático con un coeficiente de variación < 0.05 por ciento. Así mismo se hará una recolección tanto de datos clínicos como de variables de laboratorio y de la evolución de la paciente y del producto hasta su alta del hospital. Utilizaremos para expresar los resultados obtenidos estadística descriptiva (media, desviación estándar y porcentaje).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Pacientes aseguradas y/o beneficiarias de el IMSS.
2. Pacientes con el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia
3. Pacientes que deseen participar en el estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

1. Pacientes con cualquier otra patología agregada a la preeclampsia-eclampsia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes que se les haya dado de forma incompleta la dosis de impregnación y sostén de DFH.
2. Que se haya extraviado el expediente.
3. Que no se hayan recabado las muestras o resultados de las mismas
4. Que deseen retirarse de el estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES**

### ***HIPERTENSIÓN :***

Es la presencia de niveles promedios sostenidos de la presión arterial arriba de 140 / 90 mmHg. (14)

### ***EDEMA :***

Aumento de volumen de una parte de el cuerpo o de su totalidad, por acumulación de liquido en las cavidades o en los tejidos, que se lleva a cabo por extravasación de liquido al espacio extracelular. (14)

### ***PROTEINURIA :***

Presencia de proteínas en orina (mas de 0.1 g / L). (6)

### ***PREECLAMPSIA SEVERA:***

Patología que se caracteriza por presión arterial de 160 / 110 mmHg o mayor (oscilatoria), proteinuria de 3g / L en orina de 24 horas o tira reactiva positiva a albuminuria +++ o +++++, edema variable, a demás puede presentarse oligo / anuria, alteraciones de el estado de alerta, irritabilidad o somnolencia, fosfenos, acúfenos, amaurosis, náusea, vómito, mareo, hiperreflexia, osteotendínosa, entre otros datos clínicos (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO (DFH):*

Es un medicamento cuyo mecanismo de acción consiste en ejercer un mecanismo estabilizador sobre las membranas excitables de diferentes células, incluyendo las neuronas se emplea desde 1938 como anticonvulsivante. (15)

*CONCENTRACION MAXIMA (Cp max):*

Es la concentración mas elevada del fármaco hallada en plasma y se obtiene con la siguiente formula: (15)

$$\frac{(\text{Grado de disponibilidad del fármaco}) \times (\text{dosis})}{\text{volumen de distribución (vd)}}$$

Fracción que se pierde en el intervalo entre la dosis

*CONSTANTE DE ELIMINACION (Ke):*

Es la evolución en el tiempo de la cantidad de fármaco eliminado. (15)

*VIDA MEDIA (t ½):*

Es el tiempo que tarda el fármaco en presentar el 50 % de su concentración en el plasma. (15)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*VOLUMEN DE DISTRIBUCION :*

Se obtienen dividiendo la cantidad existente en el organismo por la concentración plasmática.

*ECLAMPSIA :*

Patología caracterizada por hipertensión arterial de mas de 160 / 110 mmHg, proteinuria de mas de 3 g / L en orina de 24 horas, edema que puede llegar a anasarca, aunado a la presencia de convulsiones y/o, (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

Pacientes con preeclampsia-eclampsia.

**VARIABLE INDEPENDIENTE.**

DFH

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ANALISIS FARMACOCINÉTICO Y ESTADISTICO**

Se calcularán las constantes farmacocinéticas, vida media de eliminación ( $T_{1/2el}$ ) y área bajo la curva (ABC) de la DFH en plasma por el método farmacocinético de momentos estadísticos. De acuerdo con la curva de concentración se determinará el tiempo en que se alcanzó la concentración máxima ( $t_{max}$ ) y la concentración máxima en plasma ( $c_{pmax}$ ). Se compararán los resultados de las  $C_{max}$  y constantes farmacocinéticas entre los diferentes días de estudio por un análisis de ANOVA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IMPLICACIONES ETICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se procederá de acuerdo a las recomendaciones internacionales e institucionales bajo consentimiento informado conservando el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. *(Anexo II)*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

✓ TABLA I. VALORES DE DFH.

PACIENTE	1ER. DIA DE TRATAMIENTO				3ER. DIA DE TRATAMIENTO		
	CONTROL	2 HORAS	4 HORAS	5 HORAS	2 HORAS	4 HORAS	5 HORAS
1	0.85	3.79	0.85	2.15	0.80	1.53	1.2
2	0	3.33	1.63	0.66	3.28	3.79	3.2
3	0	6.91	-	7.84	7.55	5.12	5.7
4	0	9.95	7.94	8.34	4.03	3.97	-
5	0.76	3.12	6.16	1.58	5.12	3.45	3.3
6	0	2.85	2.54	3.33	4.59	3.56	3.6
7	0	4.59	4.59	3.39	2.39	1.17	1.8
8	5.26	6.85	7.45	4.09	4.27	10.30	6.9
9	0	3.85	6.00	4.52	2.00	3.53	1.5
10	0	5.33	8.14	6.74	6.49	8.45	3.7
11	0	9.68	8.99	7.64	9.54	6.59	6.9
12	0	21.19	5.84	3.20	0.19	1.49	0.6
13	0	0.78	5.78	3.79	3.73	3.83	3.4
14	0	5.39	5.70	6.19	4.34	4.47	5.0
15	0	4.67	9.50	7.20	3.85	3.29	3.0
16	17.20	11.40	8.47	10.90	7.75	9.40	-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

✓ TABLA II. VARIABLES CLINICAS.

PACIENTE	TA INICIAL	DIAS EIH	RN	PESO	APGAR	COMPLIC.	HALLAZGOS TO
1	160-120	10	V	3.575	8/9	NO	P.CALCIFICADA
2	150-110	3	V	2.800	8/9	NO	COLECISTITIS
3	160-100	7	V	1.320	7/8	NO	DPPN 15%
4	150-100	4	O	0.950	0/0	NO	ONFALOCELE
5	170-120	6	V	2.025	5/8	HELLP	ESTEATOSIS H.
6	170-100	6	O	1.750	0/0	HELLP	ESTEATOSIS H.
7	170-120	10	V	0.900	4/6	NO	P.CALCIFICADA
8	140-100	4	V	2.400	8/9	NO	
9	130-100	5	V	2.320	7/8	NO	
10	140-100	4	V	1.820	4/7	NO	P. CALCIFICADA
11	150-120	6	O	2.050	0/0	HELLP	DPPN 35%
12	130-100	3	V	2.850	6/8	NO	P. CALCIFICADA
13	140-100	6	V	1.650	7/8	NO	P. CALCIFICADA
14	160-100	5	V	2.700	7/8	NO	P. CALCIFICADA
15	150-90	4	V	1.975	7/8	NO	ESTEATOSIS H,
16	140-110	6	O	2.580	0/0	HELLP	IRA, ICC <sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<sup>1</sup> V - VIVO, O - OBITO

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

✓ TABLA III.- DATOS GENERALES

N =16

	MEDIA	DESV. ESTANDAR	PORCENTAJE
EDAD			
PAM <sup>2</sup>	119.7	8.3	
OBITOS			25 %
PESO RN	2104.0	719	
HELLP			25 %
APGAR	6.5	1.4	
1'	8.0	0.8	
5'			

<sup>2</sup> PAM = PRESION ARTERIAL MEDIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

✓ TABLA IV.- RESULTADOS FARMACOCINETICOS

	<b>MEDIA</b>	<b>DESV. ESTANDAR</b>
<b>Cp max<sup>3</sup></b>	7.49	+ 1.2
<b>Ke<sup>4</sup></b>	0.388	+ 0.03 hr
<b>t ½<sup>5</sup></b>	1.78	+ 0.07 hr
<b>Vd<sup>6</sup></b>	22.46	+ 3.7 l
<b>1er. día</b>	5.8	+ 0.6
<b>3er. día</b>	2.6	+ 0.1

<sup>3</sup> Cp max = Concentración máxima

<sup>4</sup> Ke = Constante de eliminación

<sup>5</sup> t ½ = Vida media de eliminación

<sup>6</sup> Vd = Volumen de distribución

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RESULTADOS**

Se realizó un estudio piloto que incluyó a 16 pacientes con edades que comprendieron 18 a 36 años y que presentaron Preeclampsia (15) y Eclampsia (1), que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y que como parte del protocolo de manejo incluyó la administración parenteral de DFH.

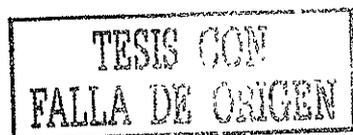
Como podemos observar en la tabla de variables clínicas, todas las pacientes cursaron con hipertensión arterial. El peso de los productos está acorde con la edad gestacional y la severidad del cuadro de Preeclampsia-Eclampsia como se refleja en la calificación de Apgar al minuto 1 y 5 como se hace en forma convencional. Así mismo se encontró un 25 % de óbitos y la complicación mas frecuente observada fué el síndrome de HELLP en un 25 %.

De la tabla de resultados farmacocinéticos debemos destacar que de acuerdo con la literatura médica, la concentración considerada internacionalmente como terapéutica para DFH, oscila entre 10 y 20 microgramos por mililitro; lo que en el estudio piloto nunca se logró; como podemos ver en la tabla de resultados

TESIS CON  
FALLA DE CEREKN

## **CONCLUSIONES**

1. El DFH es un fármaco ampliamente utilizado en el manejo de la Preeclampsia-Eclampsia y de acuerdo al protocolo de utilización en este hospital, las pacientes aparentemente no alcanzan las concentraciones farmacocinéticas reportadas como terapéuticas.
2. Dentro del protocolo de manejo, se encuentran otros fármacos con efectos a nivel del SNC, como es el sulfato de magnesio, lo cual seguramente contribuye al control neurológico de esta patología
3. Nosotros solo podemos concluir que seguramente los resultados observados en cuanto al control neurológico, se deben a la utilización de fármacos múltiples, y no solamente a los efectos del DFH.
4. Otra posibilidad para explicar las concentraciones subóptimas del DFH, pudiera ser la influencia de los cambios fisiológicos del embarazo, y la influencia de los cambios fisiopatológicos de las pacientes con Preeclampsia-Eclampsia, básicamente: volumen intravascular efectivo, dinámica cardíaca, filtración glomerular y cambios endócrino-metabólicos.
5. Este es el primer trabajo nacional que describe el comportamiento farmacocinético del DFH en pacientes con Preeclampsia-Eclampsia.



## **ANEXO I**

### **PROTOCOLO DE MANEJO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA EN LA UCI DEL HGO 3. CENTRO MEDICO LA RAZA**

1. Soluciones cristaloides o expansores plasmáticos (125 a 150 mililitros por hora)  
Generalmente se emplea solución glucosa al 10 %.
2. Coloides (albúmina o plasma): 50 mililitros de albúmina al 25 % cada 8 horas o 15 mililitros por kilo de plasma cada 8 horas.
3. Antihipertensivos: hidralazina (50 miligramos cada 6 a 8 horas vía oral), alfa metildopa (250 a 500 miligramos cada 8 horas).
4. DFH: dosis de impregnación (500 a 750 miligramos IV) y dosis de sostén (125 miligramos IV cada 8 horas o 100 miligramos cada 8 horas vía oral).
5. Sulfato de magnesio (en inminencia de Eclampsia) inicia con 4 gramos en 100 mililitros de solución glucosada al 5 % en bolo durante 20 minutos y continua con infusión de 1 gramo por hora.
6. Dexametasona: impregnación (32 miligramos IV), sostén (8 miligramos cada 8 horas durante 24 a 48 horas).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ANEXO II**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA.**

El Instituto Mexicano del Seguro Social, está realizando un estudio sobre farmacocinética de la difenilhidantoína de sodio (DFH), en pacientes con preeclampsia-eclampsia, el estudio consiste en la toma de muestras de sangre venosa periférica por catéter central o mediante venopunción en pacientes que se encuentran hospitalizadas en la UCI del HGO3 y que tengan el diagnóstico de preeclampsia o eclampsia, y por lo tanto reciban como parte de su protocolo de manejo DFH. Las muestras se tomarán a las 2,4 y 5 horas después de iniciada la primera dosis del día, y a las 2,4 y 5 horas de iniciada la dosis del tercer día de tratamiento, posteriormente serán centrifugadas a una velocidad de 2000 revoluciones por minuto extrayendo el plasma, y se determinará entonces la concentración del fármaco mediante la técnica de inmunoanálisis enzimático

Ni el investigador ni el personal de el estudio ejercen coerción o influencia excesiva para que una paciente participe en el estudio, y en caso de que la paciente desee abandonar el estudio en cualquier momento, no perderá sus derechos de atención médica dentro del instituto.

Toda la información se manejará confidencialmente, y solo le será proporcionado a usted en cuanto las muestras sean procesadas si así lo solicita.

Este proyecto fue aprobado por los comités de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y de acuerdo con la Ley General de Salud en el Título 5, referente a la investigación para la salud, capítulo único, artículo 96,97,98,99.

---

**ACEPTO**

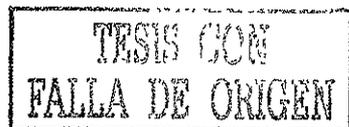
---

**INVESTIGADOR**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1 - Robert Cincotta, Et all: A Reviw of Eclampsia in Melbourne. 1978-1992. Aust. Nz. J Obstet Gynaecol 1996;36:3264
- 2.- Yasumasa Ohno, Et all. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow vlocity in patients with pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1997, 76. 928932
- 3.- Andrea G. Et all. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy-beyond eclampsia Am J Obstet Gynaecol 1997; 1139-1148.
- 4.-S. W. Lindow. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia. the evidence so far. Br J Obstet Gynaecol 263
- 5.- Hossam I. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. Br. J Obstetrics and Gynaecology. July 1994. Vol. 101 Pepe 567-
- 6 - Briones, Díaz de León. Preeclampsia-Eclampsia Ed. Mexicana 2000. 1ª edición.
- 7.- Patrisk f. Et all Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre/clampsia: an overview of the evidence from randomised trials. Br. J Obstetrics and Gynaecology. Nov. 1996; 103 : 1085-1091
- 8.- Fang-ping chen. Et all Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia. Obstet Gynaecol Scand 1995, 74 : 181-185



- 9.- Armando Fuentes y cols. The effect of magnesium sulfate on bleeding time in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 173 : 1246-1248
- 10.- Michael J. Lucas Et all. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *The new England Journal of Medicine* 1995, 333: 201-204
- 11.- Stevent A Friedman. Et all. Phenytoin versus magnesium sulfate in preclampsia: a pilot study *Am. J of perinatology*; 1993. 10. 233-237
- 12.- Belmont Gomez A. Et all Variaciones farmacocinéticas de anticonvulsivantes en mujeres epilepticas mexicanas durante las diferentes etapas del postparto. 1997; 65: 163-166
- 13.- Briones C.J.C., Castañón G.J.A., Díaz de León P.M., Madrazo N.I., Deseano E J.L., Briones V.C.G., Urrutia T.F., Hemodinámia cerebral en embarazo normal y en preeclampsia - eclampsia *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Y Ter. Int.*, 1997, 11 (4):106-111.
- 14.- Norman M. Kaplan, M.D. Manejo de la hipertensión. 3ª edición. Hoechst, 1990.
- 15.- Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, Panamericana 8ª edición, 1991

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN