

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**ESTUDIO FARMACOCINETICO DE SULFATO
DE MAGNESIO EN PACIENTES CON AMENAZA
DE PARTO PRETERMINO SOMETIDAS
A UTEROINHIBICION PARENTERAL**

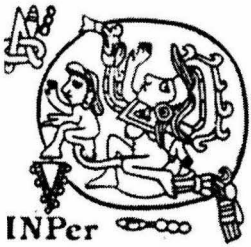
T E S I S

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

**P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO JONGUITUD VARGAS**

**PROFESOR TITULAR :
DR. ROBERTO AHUED AHUED**

**T U T O R E S :
DR. JOSE MANUEL MADRAZO CABO
DR. AURORA BELMONT GOMEZ**



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MEXICO, D.F.

2004



DIRECCION DE ENSEÑANZA

0336175



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico a través del contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Francisco Jangoitua

Vargas

FECHA: 4/oct/04

FIRMA: 

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

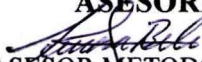
**JEFES DE SERVICIO QUE PRESTARON SU
APOYO INCONDICIONAL.**

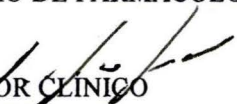
DR TOMÁS HERRERIAS CANEDO
JEFE DE LA UNIDAD TOCOQUIRURGICA

DR CARLOS NERI MÉNDEZ
SUB-JEFE DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR ANTONIO CALVILLO ZAMUDIO
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ASESORES


ASESOR METODOLÓGICO
DRA AURORA BELMONT GÓMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE FARMACOLOGÍA.


ASESOR CLÍNICO
DR JOSÉ MANUEL MADRAZO CABO
ADSCRITO AL SERVICIO DE LA UNIDAD TOCOQUIRÚRGICA

A TODOS USTEDES GRACIAS


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


AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Angelina, por tu gran apoyo y comprensión en los momentos más difíciles de mi carrera. Eres parte esencial de mi vida, sin ti no lo hubiera logrado, **GRACIAS**.

A mi pequeño hijo Francisco, porque pagaste con mi ausencia momentos importantes de tus primeros 4 años, quiero dedicarte mi trabajo y decirte que el sacrificio que hago de no estar contigo, es para que en el futuro tengas una vida mejor, que desde el día en que naciste te traigo en mi mente y que eres mi principal motivación para salir adelante. Cuando seas padre y tengas que responder ante la gente que amas, me entenderás.

Padres: Maria Luisa y Francisco, sus enseñanzas fincaron las bases para forjarme el carácter y soportar las adversidades, su apoyo es básico en mi vida.

Sr Abraham Aguilar y Sra Agustina Zamora, quiero agradecer su apoyo incondicional que me sirvió para poder tener una estancia tranquila lejos de mi familia, sabiendo que siempre la dejé en las mejores manos. Les aseguro que no será en vano.

A mis maestros, que siempre tuvieron disposición para mejorar mi desempeño académico, en especial al Dr Jorge Beltrán, quién sus enseñanzas me ayudaron a ser mejor quirúrgicamente y a entender que la puntualidad y la honorabilidad en la medicina, son la mejor carta de presentación. Usted tiene toda mi admiración y respeto.

INDICE

Resumen.....	1
Marco teórico.....	2
Introducción.....	18
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	20
Plan de análisis.....	22
Resultados.....	23
Análisis de resultados.....	30
Comentario.....	32
Conclusión.....	32
Bibliografía.....	33
Carta de consentimiento informado.....	36

RESUMEN

OBJETIVO

El presente estudio pretende estudiar el perfil farmacocinético del sulfato de magnesio bajo el esquema establecido en las normas, en pacientes que tengan indicada la uteroinhibición parenteral con mencionado uteroinhibidor y así poder hacer recomendaciones para modificar el esquema actual.

JUSTIFICACION

La posología actual de sulfato de magnesio recomendada en las normas institucionales no ha logrado tener una uteroinhibición en un buen porcentaje de nuestras pacientes, por lo que se considera necesario analizar cuales son las concentraciones plasmáticas de sulfato de magnesio que se alcanzan en pacientes sometidas a uteroinhibición parenteral son sulfato de magnesio, así como cuales son los valores de sus constantes farmacocinéticas para recomendar correcciones al esquema actual de la norma, el cual se tendrá que evaluar nuevamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se sometieron al estudio 11 pacientes que ingresaron a la unidad tocoquirúrgica para útero inhibición con sulfato de magnesio con el esquema instituido en la Norma de procedimientos de Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología. Se tomaron muestras de sangre de 3 ml. al final de la última dosis de sulfato de magnesio y, que por lo menos, se hayan infundido 8 gr. de sulfato de magnesio, se tomaron muestras a los 30 min., 1 hora, 2, 4, 8, y 24 horas posterior a la última dosis de sulfato de magnesio.

Se realizó una revisión de 75 expedientes de pacientes que se sometieron a uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio entre el año 2002 y 2003.

RESULTADOS

La revisión retrospectiva de las 75 pacientes que se sometieron a uteroinhibición parenteral, muestra que el esquema acotado en la norma del Instituto Nacional de Perinatología para la uteroinhibición parenteral con el medicamento en cuestión sólo se usó en 10 pacientes (13%) de las 75 revisadas

Las 11 pacientes estudiadas, Las concentraciones plasmáticas máximas de magnesio encontradas en estas pacientes al final de la última dosis oscilaron entre 2.7 y 4.4 mg/dl. Con un promedio de 3.5 ± 0.3 mg/dl. La vida media de eliminación del magnesio varió de 18.7hr. a 38.5horas, el volumen de distribución varió de 0.42 a 0.65 litros/kg, y la depuración renal varió de 0.14 a 0.24 ml/kg/min. Ninguna paciente logró uteroinhibición con el esquema utilizado, 7 pacientes requirieron de otro uteroinhibidor, 3 pacientes se resolvió el embarazo por cesárea y una por parto.

CONCLUSIÓN

Las dosis administradas de sulfato de magnesio para la uteroinhibición parenteral son bajas e insuficientes para obtener los niveles plasmáticos adecuados de magnesio en sangre que logre una uteroinhibición.

MARCO TEÓRICO

La resolución del embarazo pretérmino es definida por la Organización mundial de la salud como la que ocurre en embarazos de menos de 37 semanas de gestación y más de 20 semanas de gestación. En los Estados Unidos la tasa de parto pretérmino es de aproximadamente 11%; mientras que en Europa ésta tasa varía entre el 5 y 7%. A pesar de los avances en cuidados obstétricos la tasa de prematurez no ha sido disminuida en los últimos 40 años de hecho en la mayor parte de los países industrializados se ha incrementado significativamente. La prematurez, es una causa de morbimortalidad en países en desarrollo causando el 60 a 80 % de las muertes en recién nacidos sin anomalías congénitas (3). Con el adecuado cuidado médico, la supervivencia neonatal mejora dramáticamente conforme la edad gestacional progresa, con más del 50% de supervivencia neonatal a las 25 semanas de gestación y más del 90 % de supervivencia entre las 28 y 29 semanas; en Estados Unidos se reporta la supervivencia del 20 a 30 % en neonatos entre las 22 y 23 semanas; sin embargo, en todos éstos prematuros existe alteraciones neurológicas importantes.

La morbilidad a corto plazo de los recién nacidos pretérmino está asociada con síndrome de distres respiratorio, hemorragia intraventricular leucomalasia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis, y persistencia del conducto arterioso; la

morbilidad a largo plazo incluye aplasia cerebral, retardo mental, y retinopatía del prematuro. Los riesgos de ésta morbilidad está directamente relacionado con la edad gestacional y bajo peso al nacer.(16)

Aproximadamente el 8 a 10% de los recién nacidos de bajo peso, menos de 1000 gr desarrollarán aplasia cerebral, éstos recién nacidos son altamente susceptibles a retraso mental y alteraciones visuales así como disfunción en el comportamiento neurológico y pobre desempeño escolar.(3).

El trabajo de parto prematuro usualmente es definido como contracciones regulares acompañadas de cambios cervicales que ocurren antes de las 37 semanas de gestación.

La raza es un factor de riesgo para el parto pretérmino; Las mujeres negras tienen una tasa de prematuridad del 16 a 18% en Estados Unidos comparado con las de raza blanca, que son el 7 a 9%. Las Mujeres de menos de 17 años y de más de 35 años tienen más riesgo de inicio de parto pretérmino; La educación y el estrato socioeconómico bajo también es factor de riesgo (3)

Tanto el pobre y el excesivo peso ganado durante el embarazo incrementan el riesgo de parto pretérmino así, las mujeres con un índice de masa corporal menor de 19Kg/m² se asocian con éste riesgo. El fumar juega un importante papel en la restricción del crecimiento intrauterino y con esto parto pretérmino con un 20 a 30% de frecuencia. El antecedente de un

parto pretérmino es un factor de riesgo importante, presentando rangos desde el 17 a 40% de frecuencia y ésta frecuencia, depende del número de partos pretérmino previos.

Los embarazos múltiples son más susceptibles a presentar parto pretérmino. Aproximadamente el 50% de los embarazos gemelares dobles y casi todas las gestaciones de alto orden fetal terminan antes de las 37 semanas de gestación. El promedio de la gestación en gemelares dobles es de 36 semanas, de los triples es de 33 semanas de los cuádruples de 31 semanas.

Dentro de las hemorragias de la segunda mitad del embarazo, el sangrado trans vaginal por inserción anómala de la placenta está asociado con más frecuencia de nacimientos pretérmino. Alteraciones en la cantidad de líquido amniótico como polihidramnios u oligohidramnios también son factores de riesgo importantes, la cirugía abdominal en el segundo y tercer trimestre puede causar inicio de la actividad uterina y parto prematuro; condiciones médicas maternas como diabetes, hipertensión crónica preeclampsia Los procesos infecciosos vaginales como gardnerella vaginalis, ureaplasma urealyticum, mycoplasma peptostreptococos y bacteroides se encuentran relacionados ampliamente con infección de membranas corioamnióticas y con esto ruptura prematura de membranas, aumentando la frecuencia de resoluciones prematuras del embarazo. (17).

Para toda paciente que se encuentra en trabajo de parto pretérmino, existen criterios específicos para poder contraindicar la uteroinhibición como lo son: ruptura de membranas con infección de membranas corioamnióticas, hemorragias de la 2ª mitad del embarazo, diabetes descompensada, neuropatías graves, feto muerto y con malformación grave, preeclampsia severa o eclampsia, retardo severo en el crecimiento intrauterino, cardiopatía descompensada, trabajo de parto avanzado con dilatación cervical más de 4 cm. de dilatación, madurez pulmonar documentada.(10)

Una vez que se cuenta con los criterios para iniciar uteroinhibición, el inicio de la uteroinhibición establecido de primera instancia es el reposo y la hidratación, la cuál se sustenta en base a algunas teorías; como se ha observado en experimentos en animales que la carga hídrica provoca disminución de la secreción de la hormona antidiurética a través del reflejo de Henry-Gauer, y que las mujeres con trabajo de parto prematuro se encuentran con volúmenes plasmáticos menores; aunque cabe mencionar que en diversos estudios realizados no hay evidencia de que la hidratación de manera independiente sea efectiva para la uteroinhibición (1),(3).

También se utiliza la sedación para el manejo de las contracciones uterinas prematuras con sulfato de morfina parenteral, sin embargo, Helfgott y cols. Realizaron un estudio comparando el reposo en cama, hidratación y la sedación como manejo único de la actividad uterina prematura utilizando 8 a 12 mg. de morfina en la sedación, y 500ml de sol ringer

lactado IV en 30 minutos, sin encontrar diferencias significativas entre éstos manejos para la disminución de las contracciones uterinas prematuras no disminuyendo la tasa de nacimiento pretérmino.(3).

En nuestro instituto, el manejo de acuerdo a la norma en el servicio de urgencias, es primero documentar la edad gestacional y la presencia de contracciones uterinas anormales por métodos clínicos y tocográficos; se establece si es que existen modificaciones cervicales y se descarta que tenga alguna contraindicación para la uteroinhibición del embarazo. Toda aquella paciente que tenga menos de 6 contracciones en una hora sin modificaciones cervicales se mantiene en reposo en decúbito lateral izquierdo durante una hora, pudiendo egresarse en caso de que en éste tiempo la contractilidad se haya disminuido con indicación de reposo en cama e ingesta hídrica generosa, en caso de que la actividad uterina persista, o que presente modificaciones cervicales menores de 4 cm. se canaliza a la paciente solicitando los laboratorios de rutina, BH con diferencial, examen general de orina y tiempos de coagulación; se inicia carga hídrica con 300ml de sol glucosada al 5% y se monitorizan los signos vitales. Si a pesar de esto no cede la actividad uterina y se descarta por clínica y laboratorio la presencia de infección de membranas corioamnióticas se procede a ingresar a la unidad tocoquirúrgica para uteroinhibición parenteral. (10)

Existen otros esquemas de tratamiento con fármacos que no se administran por vía parenteral como los inhibidores de las prostaglandinas ejemplo: La indometacina que se administra vía oral o rectal, el sulindaco y el ketorolaco (4). Los bloqueadores de los canales de calcio ejemplo, la nifedipina.(2).

Para la tocolisis parenteral existen varios esquemas de tratamiento con distintos fármacos, entre ellos se encuentran los simpáticomiméticos como la terbutalina y ritodrina, los antagonistas de la oxitocina como el atosiban. y el sulfato de magnesio esquema de tratamiento motivo de éste trabajo.

Para un mejor entendimiento sobre el mecanismo de acción del sulfato de magnesio en el organismo, hablaremos sobre su presentación, requerimientos, absorción, distribución y excreción.

Mencionamos términos importantes como son farmacocinética, que estudia desde el punto de vista dinámico y cuantitativo, los fenómenos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos.

La farmacodinamia estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos, su mecanismo de acción, la correlación entre las acciones y efectos de los medicamentos y la estructura química. (11)

El magnesio (Mg^{2+}) en el mamífero es como el potasio, un catión predominantemente intracelular. La mayor parte de el Ion intracelular (28-40meq/l) forma parte de sistemas enzimáticos; su concentración plasmática varía entre 1.5 y 2 meq/l, el 25% aproximadamente, unido a la albúmina.

El magnesio total en el adulto es alrededor de unos 30meq por kg. de peso, un 50% está en el esqueleto como depósito rápidamente movilizable, sobretodo en niños.(11)

De los 20 a 40 meq. De Mg^{2+} que ingresan diariamente en la dieta, solo se absorbe la tercera parte, especialmente en el duodeno, por un mecanismo de transporte activo común para el calcio y el magnesio por el que ambos iones pueden competir entre sí. La fuente principal del Mg^{2+} en la dieta (verduras, cereales, frutos frescos y mariscos), proviene de la clorofila de los vegetales, donde tiene el mismo papel que el hierro en los pigmentos hemáticos animales. El Mg^{2+} es indispensable en la dieta, y los requerimientos crecen con la edad, desde unos 40mg al día en el lactante hasta 400 a 450 mg. en el adulto y la lactancia. El magnesio excretado en la orina (7 a 5 meq/día) procede de la filtración glomerular, aunque hasta el 95% de el Mg. filtrado sufre reabsorción tubular proximal. Los diuréticos provocan excreción renal de magnesio y pueden provocar hipomagnesemia. (11)

Las funciones de el magnesio en el organismo son: que activa muchos sistemas enzimáticos, la ATPasa de la membrana celular, adenilciclasa, fosfocinasas y fosfatasas, la síntesis proteica y de RNA también requiere de magnesio que es preciso para la unión de RNA mensajero a los ribosomas. El Mg es necesario para la contracción muscular y la conducción nerviosa, y ambas funciones se alteran por defecto o exceso

del ion; esto último, produce bloqueo neuromuscular. El Mg puede afectar a mecanismos colinérgicos en el SNC, efecto quizá responsable de la acción depresora observada con su administración IV. En el déficit de Mg aumenta la excitabilidad neuronal. (11)

En clínica, se han presentado estados de hipomagnesemia en la acidosis diabética, diarrea esteatorrea, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular aguda, pacientes con pérdidas de líquidos gastrointestinales, dietas carenciales, hemodiálisis alimentación parenteral prolongada y, iatrogénica mente tras los diuréticos potentes; en los post operados a los que infunden grandes volúmenes de líquidos sin Mg, mientras se pierde éste catión si la función renal es adecuada. En el alcoholismo crónico es frecuente la hipomagnesemia, quizá secundaria a la desnutrición asociada. En lactantes alimentados con leche de vaca o fórmulas artificiales con proporción de Mg baja puede aparecer hipomagnesemia acompañada de hiperreflexia, hipertonia y crisis convulsivas.

En la clínica se observa, a veces, hipermagnesemia aparente en pacientes deshidratados o real en insuficientes renales tras el abuso de algunos laxantes antiácidos. Destacan como manifestaciones clínicas la sedación central (letargo, coma), y la disminución de la excitabilidad neuromuscular (parálisis motora, pérdida de reflejos, insuficiencia respiratoria). Pueden aparecer síntomas cardiacos (bradicardia, retardo de la conducción AV, o

bloqueo AV.) quizá debidos al aumento concomitante de hiperpotasemia que se puede antagonizar con calcio IV:

En recién nacidos de madres eclámpicas tratadas durante el parto con MgSO₄, se eleva la magnesemia y puede aparecer hipotonía dificultad respiratoria y somnolencia.(11)

El hidróxido de Mg y las sales como el trisilicato y el carbonato, forman parte, solos o asociados a otras sustancias de numerosos preparados demulcentes y antiácidos. El sulfato de Mg se ha empleado por vía parenteral para producir relajación muscular sin pérdida de conciencia, amenos que se sobre dosifique como tratamiento de accesos convulsivos, por ejemplo, en la eclampsia o en la nefritis aguda. El Mg se ha empleado en el tratamiento sintomático de la hipocalcemia. El Mg parenteral debe tratarse inmediatamente con calcio IV y debe prevenirse el control bioquímico y clínico del paciente.(11)

Con respecto a la eficacia en el manejo con MgSO₄ para la uteroinhibición, Elliot y cols. en un estudio sobre la eficacia del sulfato de magnesio, mostró que el tratamiento con éste fármaco previene el parto pretérmino dentro de las primeras 24 hrs en el 78% de los casos, dentro de las 48horas en el 76%, y en las 72hr en el 70% de los casos y, a más de 7 días en el 51%. Se menciona que el sulfato de magnesio es más efectivo en pacientes que presentan menos dilatación cervical a una hora de el

inicio del tratamiento, observando prolongación de la gestación a más de 48 horas en el 87% de las pacientes con menos de 2 cm. de dilatación cervical; en el 62% con dilatación cervical de 3 a 5 cm y, del 31% en pacientes con más de 6 cm. de dilatación.

En un estudio hecho por Hollander y cols. (1) donde comparan el Mg So₄ y ritodrina mostró una eficacia similar que levemente favorecía al sulfato de magnesio, pero no era estadísticamente significativa ya que la tocolisis ocurrió en 72hr en el 88%, a los 7 días en el 75%; la ritodrina fue efectiva a las 72hr en un 79% y a los 7 días en un 72% de las pacientes.

Cox y cols(1) en un estudio cuestiona la eficacia de el sulfato de magnesio; en un estudio al azar no mostró efecto sobre la prolongación de la gestación cuando se compara el MgSo₄ con la solución salina, el grupo manejado con sulfato de magnesio se inició con bolos de 4 g iniciales seguidos de una infusión de 2 gr. horarios y en caso de incrementar la actividad uterina, se aumentaba a 3 gramos horarios. En otro corto estudio por Lifson y cols (13) se demostró que el 90% de las pacientes con cambios cervicales tratadas con MgSo₄ a bolos intravenosos de 4 gr. seguidos de una infusión de 4 gramos horarios o más retrasan la resolución del embarazo por 3 días.

El primer estudio de el uso de el sulfato de magnesio como agente tocolítico, fue descrito por Steer y Petrice(14) en un estudio al azar de 71 mujeres con parto pretérmino, y se comparó con solución dextrosa y

etanol. Las pacientes manejadas con magnesio recibieron bolos de 4 gr. seguidos de una dosis de mantenimiento de 2 gr. por hora, y la evaluación definida por ausencia de contracciones uterinas en 24 hr. fue de 77% para el grupo de sulfato de magnesio contra en 45% para el etanol y de 44% para el placebo.

En un estudio de el *Obstetrics and Gynecology* del 2001 (7) se realiza una comparación en el manejo de el parto pretérmino con sulfato de magnesio v.s. otros agentes tocolíticos como ritodrina, terbutalina indometacina o nifedipina, y se muestra que el sulfato de magnesio no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados, para disminuir el parto pretérmino concluyéndose que el agente tocolítico de elección debe de ser el que sea más seguro y eficaz.

En un metaanálisis reportado en el *american journal Obstetrics* de el 2003 (6) se compara 5 tocolíticos, los betamiméticos, sulfato de magnesio, etanol, betabloqueadores y AINES, se concluye que los betamiméticos no son más efectivos que los demás fármacos para mejorar el parto pretérmino y que los efectos dañinos maternos son más altos en las pacientes con betamiméticos.

Las indicaciones para el manejo de sulfato de magnesio en pacientes que se encuentran con amenaza de parto pretérmino, son que se encuentren con una edad gestacional entre las 20 y 37 semanas de gestación, que tengan

contraindicaciones para el uso de betamiméticos. Como contraindicación pacientes que tengan miastenia gravis, trastornos en la conducción cardiaca como bloqueo de rama y daño miocárdico, en pacientes con insuficiencia renal se debe utilizar con cuidado ya que su eliminación es renal y se tendría que monitorizar los efectos tóxicos.

Los efectos colaterales maternos a los que nos podemos enfrentar con el manejo de sulfato de magnesio son náusea, vómito, mareo, dolor de cabeza, debilidad muscular visión borrosa, resequedad de boca, nistagmo y letargia. El edema pulmonar se ha descrito en el 1% de los pacientes. Puede ocurrir pérdida de los reflejos osteotendinosos con concentraciones plasmáticas de 7 a 10 meq/litro y depresión respiratoria con 10 a 12 meq/litro.(2).

Algunos estudios reportan en mg/dl; la pérdida de los reflejos con concentraciones plasmáticas 8 a 12mg/dl y la dificultad respiratoria con 15 a 17 mg/dl. Y alteraciones cardiacas con 30 a 35 mg/dl. (1)

En otra literatura se menciona que la pérdida de los reflejos se observa con niveles de 12mg/dl(10meq/litro), la depresión respiratoria con 14 a 18mg/dl(12 a 14 meq/litro), y las alteraciones cardiacas con niveles de 18mg/dl(15meq/litro).(3).

Tabla de efectos tóxicos de el MgSo₄ de el manual de farmacología obstétrica y ginecológica de Gerald I. Zatyuchini MD, Ramona Slupik MD. De edit Mosby edicion de 1993.(15)

mg/dl	meq/l	Signos clínicos
10-12	8-10	pérdida de reflejos osteotendinosos profundos
16-18	13-15	depresión respiratoria
18-25	15-20	defectos en la conducción cardiaca(PR y QRS prolongados ondas T acuminadas)
25-30	20-25	paro cardiaco en diástole

Los efectos neonatales reportados pueden mostrar letargia e hipotonía, la depresión respiratoria se puede presentar pero es infrecuente, la desmineralización se ha presentado en el 50% de los casos de infantes en quienes sus madres fueron tratadas con sulfato de magnesio por más de 7 días , y el potencial efecto protector de la aplasia cerebral es reportada por algunos autores.

Se ha mostrado que no hubo alteraciones neurológicas o alteraciones en la escala de Apgar con concentraciones en cordón umbilical de 4mg/dl o

menos; y con concentraciones de 4 a 11mg/dl depresión respiratoria y motora.(3) En otra literatura se menciona que con concentraciones neonatales de el 10% de la concentración materna, se pueden relacionar con hipotonía, letargia y evidencia de hipomagnesemia. (2).En un estudio de ACOG del el 2001 se realiza una comparación de los niveles de sulfato de magnesio en cordón umbilical con la mortalidad neonatal y el bajo peso, encontrándose mayor morbimortalidad mientras mayor son las concentraciones de sulfato en cordón umbilical, se menciona una mortalidad alta en los neonatos de madres que fueron manejadas con sulfato de magnesio para uteroinhibición, de hasta 48 gr totales, en infantes con peso de 700 a 1249 gr.

En otro estudio de el acta obstétrica escandinava de el 2001 (8) se realiza una comparación entre la ritodrina y el MgSo₄, en la alteración de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en los recién nacidos pretérmino, concluyéndose que no hay cambios en éste flujo ni en la resistencia de el flujo sanguíneo en éstos dos grupos.

Zuspan en 1975 en ginecología y obstetricia de México propone un tratamiento con sulfato de magnesio para la preeclampsia y eclampsia utilizando 4 gramos como dosis de impregnación y un gramo por hora.

En el INPer modifica el esquema para utilizarlo en pacientes con amenaza de parto pretérmino para uteroinhibición parenteral, utilizando 4 gramos en una hora y un gramo horario como dosis de mantenimiento

esquema que se encuentra aún en la última edición de las normas del instituto.

Los esquemas actuales recomendados en la literatura (clínicas de Norteamérica y Am.J Obstet and Gynecol. Del 2002 y 2001 recomiendan iniciar para la uteroinhibición parenteral con 4 a 6 gramos en 20 a 30 minutos como dosis de impregnación seguido de una dosis de mantenimiento de 2 a 4 gramos por hora también se encuentran estudios comparativos con otro tipo de uteroinhibidores (AINES, beta miméticos y bloqueadores de los canales de calcio) con sulfato de magnesio concluyendo que es igual de efectivo que los antes mencionados.

La mayor parte de la literatura menciona que las dosis de sulfato de magnesio utilizadas para la útero inhibición son iniciar con un bolo de 4 a 6 gramos de sulfato en los primeros 20 minutos o 30 minutos, seguidos de 2 a 4 gramos por hora, y que las dosis terapéuticas se obtienen para la tocolisis con 5.5 a 8 mg por decilitro. (1),(2),(3),(5).

En la Norma de el Instituto nacional de perinatología del 2003, la dosis indicada para el manejo de la amenaza de parto pretérmino, es una impregnación de 4 gr en una hora con dosis subsecuentes de 1 gramo por hora hasta alcanzar los 12 a 14 gramos totales, y a los 8 gramos de infusión se solicitan niveles que por lo regular se reportan en 3 a 4 mg/dl,

observando una baja eficacia en el efecto útero inhibidor, y en muchas ocasiones teniéndonos que ver en la necesidad de volver a realizar útero inhibición en menos de 24hr una vez cedida la actividad uterina.

Por ésta razón consideramos como objetivo de este estudio saber si estamos llegando a las concentraciones adecuadas terapéuticas con estas dosis de sulfato de magnesio, realizando un estudio de farmacocinética y de ésta manera , en estudios prospectivos poder determinar cuál es la dosis adecuada para el manejo con sulfato de magnesio en la útero inhibición parenteral, ya que es un fármaco que como se menciona en distintos artículos (1),(2),(3),(5),(6). cuenta con amplio rango de seguridad antes de presentar efectos colaterales en comparación con otros agentes tocolíticos.

INTRODUCCIÓN

El sulfato de Magnesio es un tocolítico indicado en la amenaza de parto pretérmino, en la mayoría de las pacientes (32%) que ingresan a éste instituto para uteroinhibición no se ha logrado el efecto uteroinhibidor adecuado, probablemente porque los niveles que se alcanzan en sangre no son los terapéuticos con la dosis normatizada en el Instituto Nacional de Perinatología. El presente estudio pretende estudiar el perfil farmacocinético del sulfato de magnesio bajo el esquema establecido en las normas, en pacientes que tengan indicada la uteroinhibición parenteral con mencionado uteroinhibidor y así poder hacer recomendaciones para modificar el esquema actual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, la dosis de sulfato de magnesio que se utiliza en el Instituto Nacional de Perinatología para uteroinhibición es una dosis de impregnación de 4 gr. en una hora y dosis de mantenimiento de 1 gr. horario hasta 8 a 12 gramos totales, con este esquema el 68% de las pacientes no logran uteroinhibición obteniendo niveles plasmáticos de magnesio bajos, viéndonos en la necesidad de utilizar otro medicamento tocolítico. La literatura menciona que la dosis de impregnación de sulfato de magnesio debe ser de 6 gr en 20 a 30

minutos con una dosis de mantenimiento de 2 a 3 gramos por hora y, que el efecto uteroinhibidor se obtiene al presentar niveles de magnesio en sangre de 5.5mg/dl a 8 mg/dl. (1), (2), (3), (5).

Ante esta situación consideramos necesario evaluar la posología actual de sulfato de magnesio recomendada en las normas del INPer mediante la realización de un estudio farmacocinético.

JUSTIFICACION

La posología actual de sulfato de magnesio recomendada en las normas institucionales no ha logrado tener una uteroinhibición en un buen porcentaje de nuestras pacientes, por lo que se considera necesario analizar cuales son las concentraciones plasmáticas de sulfato de magnesio que se alcanzan en pacientes sometidas a uteroinhibición parenteral son sulfato de magnesio, así como cuales son los valores de sus constantes farmacocinéticas para recomendar correcciones al esquema actual de la norma , el cual se tendrá que evaluar nuevamente.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer la correlación de concentraciones plasmáticas de magnesio con la presencia o ausencia de niveles terapéuticos en pacientes con amenaza de parto pretérmino.
- 2.-Identificar los valores de constante de eliminación, volumen de distribución, vida media de eliminación, área bajo la curva y depuración de sulfato de magnesio en pacientes con amenaza de parto pretérmino
- 3.-Realizar una revisión retrospectiva de las pacientes que se han sometido a uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio

MATERIAL Y MÉTODOS

Se sometieron al estudio 11 pacientes que ingresaron a la unidad tocoquirúrgica para útero inhibición con sulfato de magnesio con el esquema instituido en la Norma de procedimientos de Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología (pacientes a las que se les había descartado por clínica y laboratorio datos de infección corioamniótica, y sin contraindicación para uteroinhibición con sulfato de magnesio) y previamente firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el estudio, se les colocó un dispositivo de

toma múltiple de sangre en la vena del brazo opuesto de donde se administró el sulfato de magnesio. Se tomaron muestras de sangre de 3 ml. al final de la última dosis de sulfato de magnesio (sin importar si hubo uteroinhibición o no, corroborada clínica y cardiotocográficamente) y que por lo menos se hayan infundido 8 gr de sulfato de magnesio, se tomaron muestras a los 30 min., 1 hora, 2, 4, 8, y 24 horas posterior a la última dosis de sulfato de magnesio.

Las muestras se enviaron al laboratorio central del Instituto Nacional de Perinatología para medición de magnesio por método colorimétrico.

Un motivo para suspender el medicamento fue la presencia de datos clínicos de intoxicación farmacológica (en cuanto se presente pérdida de los reflejos osteotendinosos), o la presencia de niveles tóxicos de sulfato de magnesio (no se presentó ningún caso de intoxicación farmacológica ó presencia de niveles tóxicos de magnesio en sangre).

Se realizó una revisión retrospectiva donde se encuentra que el número de pacientes obstétricas de primera vez en el 2002 fue de 5338 y en el 2003 de 4329, y las pacientes registradas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino fueron de 113 y 153 en el 2002 y 2003 respectivamente; reportándose un total de útero inhibiciones parenterales de 101 y 126 para los años respectivos y de estas se

utilizó sulfato de magnesio en 74 (73%) y 97(76.9%) en el año 2002 y 2003 respectivamente

Se realizó una revisión de 75 expedientes de pacientes que se sometieron a uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio entre el año 2002 y 2003; donde se revisó los gramos totales infundidos, el esquema de tratamiento utilizado, los niveles de magnesio en sangre obtenidos en cada paciente y cual fue el resultado clínico del tratamiento en las pacientes.

PLAN DE ANALISIS.

Las constantes farmacocinéticas se calcularon con los valores plasmáticos de sulfato de magnesio; La constante de eliminación se obtuvo con la curva de concentración de sulfato de magnesio contra el tiempo; la vida media de eliminación, volumen de distribución, área bajo la curva y depuración se obtuvieron con el método matemático de momentos estadísticos.

Las constantes farmacocinéticas (constante de eliminación, vida media de eliminación, volumen de distribución, área bajo la curva y depuración.) se definen de la siguiente manera:

a.-Constante de eliminación: Velocidad con la que se elimina un fármaco del organismo.

b.-Vida media de eliminación :Tiempo en que tarda un fármaco en disminuir a la mitad de su concentración plasmática.

c.-Volumen de distribución : volumen corporal donde se encuentra distribuido un fármaco.

d.-Depuración: cantidad de fármaco que es removido del plasma en una unidad de tiempo. Las fórmulas matemáticas utilizadas son:

a.-Constante de eliminación

$$\text{MRT} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot c \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt}$$

b.-Vida media de eliminación:

$$t_{1/2} = (\ln 2)(\text{MRT}).$$

c.-Volumen de distribución:

$$V_d = (cl)(\text{MRT}).$$

d.-Area bajo la curva

$$\text{AVC} = \int_0^{\infty} C \, dt$$

e.-Depuración:

$$Cl = \text{Dosis} / \text{AVC}$$

RESULTADOS:

La revisión retrospectiva de las 75 pacientes que se sometieron a uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio en el segundo semestre del año 2003 y primer semestre del 2004 muestra que el esquema acotado en la norma del Instituto Nacional de Perinatología para la uteroinhibición parenteral con el medicamento en cuestión sólo se usó en 10 pacientes(13%) de las 75 revisadas , las dosis totales administradas de sulfato de magnesio a las pacientes fueron como mínimo 7 gr. (una sola paciente) y como máximo 15 gr. (una paciente). La dosis total que más veces se administró fue de 12 gr. (33%) de las pacientes, seguida de 8 gr.(26.6%) y 10 gr. (16%). De los resultados de niveles plasmáticos de magnesio en sangre tomados al terminar el octavo gramo de sulfato de magnesio administrado, ninguno llegó a los niveles terapéuticos recomendados en la literatura; el nivel máximo fue de 4.9mg/dl y el mínimo 2.6mg/dl. Sólo el 5% de las pacientes estuvieron entre los 2.6 y 2.9 mg/dl, el 21.3% entre 3 y 3.4mg/dl, el 29.3% entre 3.5 y 3.9mg/dl., el 26.6% entre 4 y 4.4mg/dl y el 17.3% entre 4.5 y 4.9mg/dl.

Las pacientes que presentaron uteroinhibición únicamente con el sulfato de magnesio administrado fueron 24 (32%), con un promedio de niveles séricos de magnesio en sangre de 3.97mg/dl. DS(0.665). Las pacientes que requirieron otro uteroinhibidor parenteral para remitir la actividad uterina (el más utilizado fue la orciprenalina) fueron 51 (68%), con un promedio

de niveles séricos de magnesio en sangre de 3.8mg/dl DS (0.678).con una $P < 0.231$.

Al realizar una comparación entre ambos grupos, no hubo diferencia significativa entre los niveles séricos de magnesio del grupo que si presentó inhibición y el grupo que no presentó inhibición, obteniéndose una $P < 0.231$. NS.

De las pacientes que no se uteroinhibieron cinco se tuvieron resolución del embarazo. Las patologías agregadas al embarazo que podían intervenir en el éxito o fracaso de la uteroinhibición fueron la incompetencia ístmico cervical y el embarazo gemelar múltiple. Las que si se uteroinhibieron, 5 tenían este tipo de patología (4 con incompetencia ístmico cervical y una con embarazo múltiple), y de las que no se uteroinhibieron fueron 14 (6 con incompetencia ístmico cervical y 8 con embarazo múltiple).

Tabla 1.

De las pacientes que se utilizó el esquema de la norma que solo fueron 10 (13%) sólo una se uteroinhibió y no requirió otro uteroinhibidor.

**(Tabla 1) Resultado de revisión retrospectiva de 75 pacientes
uteroinhibidas con MgSo4.**

	n	Niveles de MgSo4	Edad gestacional promedio	Patología agregada al embarazo*
Pacientes si uteroinhibidas	24 (32%)	3.97 (0.665)	32	5(20.8%)
Pacientes no uteroinhibidas	51 (68%)	3.8(0.678)	30.5	14(27.4%)

*Diagnósticos que pudieran afectar la uteroinhibición (incompetencia cervical y embarazo múltiple.

Las 11 pacientes estudiadas, fueron tratadas en el servicio de urgencias por amenaza de parto pretérmino con carga hídrica, y al no responder al manejo y corroborar que no hubiera contraindicación para uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio; se subieron a la unidad tocoquirúrgica para iniciar infusión de sulfato de magnesio con 4 gr. de impregnación y un gramo por hora (esquema establecido en la norma del Instituto Nacional de Perinatología para la uteroinhibición parenteral con sulfato de magnesio).

Se les realizó el análisis farmacocinético con los niveles plasmáticos de magnesio que se tomaron a partir de la última dosis infundida de sulfato de magnesio en sangre; (las muestras tomadas a los 30 min., una hora , dos horas, cuatro horas, ocho y veinticuatro horas posteriores a la última dosis de sulfato de magnesio).

El promedio de dosis total de sulfato de magnesio infundido a las pacientes fue de 9.1 ± 1.2 gr. Las concentraciones plasmáticas máximas de magnesio encontradas en estas pacientes al final de la última dosis oscilaron entre 2.7 y 4.4 mg./dl. Con un promedio de 3.5 ± 0.3 mg/dl.(Figura 1).

La vida media de eliminación del magnesio varió de 18.7hr. a 38.5horas, el volumen de distribución varió de 0.42 a 0.65 litros/kg, y la depuración renal varió de 0.14 a 0.24 ml/kg/min.(Tabla No. 2.).

Ninguna paciente logró uteroinhibición con el esquema utilizado, 7 pacientes requirieron de otro uteroinhibidor , 3 pacientes se resolvió el embarazo por cesárea y una por parto. La edad gestacional promedio fue de 31.2 ± 3.3 (Tabla No 3)

Concentraciones de magnesio en plasma de las 11 pacientes estudiadas

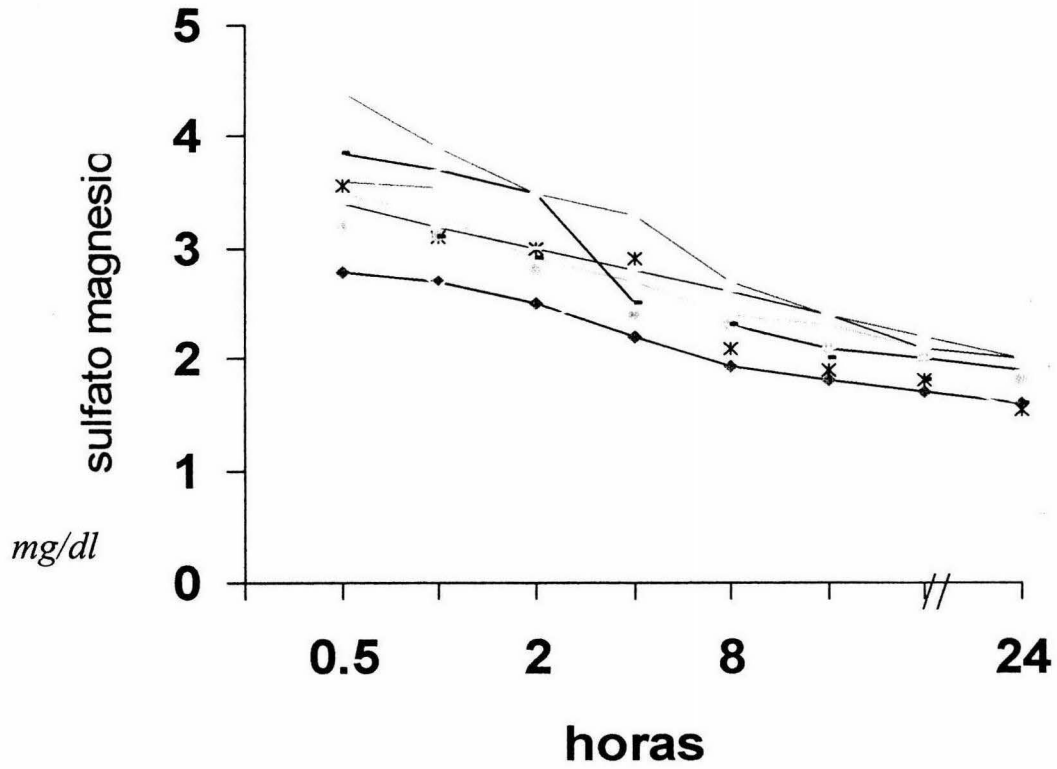


Tabla 2

Tabla 2

Parámetro	X	DS
Cpmax (mg/dl)	3.55	0.31
Ke -1	0-024	0.006
t 1/2 hr	29.6	6.8
VdL/kg	0.49	0.05
C1 ml/kg/min.	0.19	0.04

Parámetros farmacocinéticos de magnesio en la última

Dosis de sulfato de magnesio administrada a 11

Pacientes con amenaza de parto pretérmino.

Tabla 3

TABLA DE LAS 11 PACIENTES ESTUDIADAS		
Tipo de resolución	Número de pacientes	Edad gestacional promedio
uteroinhibición con orciprenalina	7	29.7 +_ 3.4
parto	1	34.2
cesárea	3	34

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El sulfato de magnesio es un fármaco recomendado para la uteroinhibición parenteral, las concentraciones plasmáticas de éste fármaco que se consideran como terapéuticas deben oscilar entre 5.5 y 8 mg/dl .En nuestro estudio con el esquema de dosis establecido en la norma, nunca se alcanzó la concentración mínima terapéutica, la velocidad de eliminación promedio de magnesio fue de 29.6 horas y la depuración fue de 0.19ml/kg/min. lo cuál nos está indicando que los sistemas de eliminación no repercuten sobre la concentración del fármaco, ya que los intervalos de dosis fueron de una hora; suficiente para mantener concentraciones terapéuticas . Por otro lado, el volumen de distribución encontrado fue alto, 0.49 ± 0.05 lts /Kg., lo que nos está indicando que el fármaco se está distribuyendo a todos los compartimentos incluyendo a todos los que se presentan en el embarazo. Lo anterior repercute en las concentraciones del fármaco en los sitios de acción, diluyendo al fármaco en el compartimiento sanguíneo; por lo que requeriría una dosis más alta para alcanzar las concentraciones plasmáticas de magnesio que favorezcan la uteroinhibición. Lo ideal sería calcular la dosis por kg de peso ya que como se dijo anteriormente el volumen de distribución está influyendo sobre las concentraciones y, a su vez, los cambios fisiológicos que

presenta la mujer en el embarazo influyen sobre las constantes farmacocinéticas.

Concluyendo con lo antes mencionado, el estudio farmacocinético nos sirvió para corroborar que la problemática no radica en la eliminación rápida del fármaco, sino en que el fármaco se está diluyendo en los compartimientos maternos que se presentan de manera fisiológica durante el embarazo y, de esta manera, no podemos alcanzar los niveles plasmáticos adecuados para poder realizar el efecto uteroinhibidor requerido.

Cabe mencionar, que al no presentar las concentraciones plasmáticas terapéuticas de magnesio el 100% de las pacientes, y no haber una respuesta terapéutica adecuada, se da por concluido el estudio sin la necesidad de ampliar el tamaño de la muestra por cuestiones éticas, dando por concluyentes los resultados.

Con respecto al estudio retrospectivo son pocas las pacientes que recibieron el esquema establecido en la norma, 10 pacientes(13.3%) y al resto de las pacientes se les administró un esquema de 4 gr. de impregnación con 2 gramos por hora, esquema empírico que no se encuentra respaldado por la literatura. El 100% de las pacientes revisadas, no obtuvo los niveles terapéuticos adecuados, ya que no rebasaron los 4.9mg/dl; esto nos habla de que las dosis administradas, a pesar de ser mayores a las utilizadas en el esquema de la norma, no son

suficientes para obtener los niveles plasmáticos adecuados, aunado a esto, la respuesta terapéutica en la mayoría de las pacientes no fue la adecuada; ya que hubo la necesidad de administrar algún otro uteroinhibidor para obtener la respuesta terapéutica adecuada.

Cabe mencionar que el estudio retrospectivo descrito utilizó diferentes esquemas terapéuticos con sulfato de magnesio y no se realizó un estudio farmacocinético, por lo que era necesario comparar estos resultados con un modelo metodológico adecuado.

COMENTARIO

Se recomienda hacer un estudio con la dosis que recomiendan otros autores, y así medir niveles plasmáticos de magnesio en la dosis de impregnación y continuar monitoreando los niveles plasmáticos de magnesio en las dosis de mantenimiento, para evaluar el esquema que nos lleve a una uteroinhibición efectiva.

CONCLUSIÓN

Las dosis administradas de sulfato de magnesio para la uteroinhibición parenteral son bajas e insuficientes para obtener los niveles plasmáticos adecuados de magnesio en sangre que logre una uteroinhibición.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Amy E., Hearne, MD; and David A. Nagey,MD. Therapeutic agents in preterm labor: Tocolytic agents. Clinical obstetrics and Gynecology.December 2000 Vol 43 number 4 pp 787-801.
- 2.-Arun Jey Abalan,MD; and Steve N. Cartis, MD. Pharmacologic inhibition of preterm labor. Clinical obstetrics and gynecology . March 2002 vol 45 No. 1 pp 99-113.
- 3.-Robert L. Goldenberg,MD. The management of preterm labor. The American College Obstetrics and Gynecology. November 2002 vol 100 No. 5 part 1 pp 1020-35.
- 4.-Rachel G.Humphrey,MD; Michel C.Bartfield,MD; S.J.Carlan,MD. Sulindac to prevent recurrent preterm labor: A randomized controlled trial. American college obstetrics and gynecology . October 2001 vol 98 No4 pp 555-562.
- 5.-Robert Mittendorf,MD; DrPH,Robert Covert,MD.; Ronald Elin,MD; Peter G. Pryde MD. Umbilical cord serum Ionized magnesium level and total pediatric mortality. American college obstetrics and gynecology. July 2001 vol 98 No 1 pp 75-78.
- 6.-Berkman,Nancy D. PhD; Thorp Johon M. Jr MD; Lohr,Kathleen N. PhD. Carey, Timothy S. MD. MPH. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. Am Journal of obstetrics and gynecology. June 2003 188(6) pp 1648-59.

- 7.-Mittendorf,Robert MD.;Khoshnood,Babak MD; Lee Kwang-Sun MD.; Pryde,Peter MD. Magnesium sulfate is no more efficacious Than other tocolytic agents. January 2001 vol 184(1) pp S 188.
- 8.-Pezzati Marco1; Giani, Teresa 1; Gambi Beatrice 1; Dani Carlo 1. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on cerebral blood flow velocity of the preterm newborn. Acta obstetricia et gynecologica Scandinava Sept. 2001 80(9): pp 818-823.
- 9.-Rosen,Laura,J.MS; Zuker,David PhD; Oppenheimer-Gazit, Vered MD; Yagel, Simcha MD. The great tocolytic debate: some pitfalls in the study of safety.Am Journal of obstetrics and gynecology January 2001 vol 184 (2) pp 1-7.
- 10.-Normas y procedimientos de obstetricia y ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. 2000.
- 11.-Alfonso Velasco, Pedro Lorenzo Jose serrano.Velazquez farmacología. 16ª edición edit. Interamericana pp 648-650.
- 12.-Elliot J.P. Magnesium sulfate as e tocolytic agent. AM Journal Obstetrics and Gynecology 1983. 147 (3) 277-283.
- 13.-Lifson MS, Nagey DA, Coulson CC, et al. Efficacy of magnesium in the treatment of preterm labor: predictors of failure. J. Matern fetal invest. 1991 vol 1 PP 197-200.

14.-Steer CM.; Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. Am J. Obstet and Gynecol. 1977 ; 129: 1-4.

15.- Gerald I. Zatyuchini MD. Ramona Slupik MD. Manual de farmacología en obstetricia y ginecología. Editorial Mosby 1993

16.-F. G. Cunningham ,P.C. Mc Donald., N.F.Gant Williams obstetricia 20va edición

Editorial médic panamericana Cap 51 pags. 1091-1118

17.-Arias F., Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo 2ª edición editorial Harcourt Brace, Alteraciones hematológicas durante el embarazo cap: 13 pags 249-266.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO.....

Expediente

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación que lleva por título "**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE SULFATO DE MAGNESIO EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO SOMETIDAS A UTEROINHIBICIÓN PARENTERAL**" cuyo objetivo es determinar las concentraciones en sangre de sulfato de magnesio en pacientes sometidas a tratamiento para disminuir las contracciones uterinas que se presentan antes de que llegue a término el embarazo. Para tal estudio requeriré la toma de 6 muestras de sangre de 1 ml, después de la última dosis de sulfato de magnesio (a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas) a través de un instrumento que se colocará en el brazo contrario del lado donde se coloca el suero, y se tomarán las muestras a través de éste instrumento para evitar los múltiples punciones a la hora de la recolección de muestras.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han informado ampliamente sobre el estudio y me han ofrecido aclarar cualquier duda o pregunta que surja posterior a la firma de ésta carta de consentimiento. Además se me ha informado que podré retirarme del mismo estudio de forma voluntaria si así lo considero, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporciona en el instituto se vea afectada por tal motivo.

Cualquier duda o problema que me llegue a surgir con respecto a la investigación, podré comunicarme con el médico residente de 3er año de ginecología y obstetricia Dr Francisco Jonguitud Vargas, Dr José Manuel Madrazo Cabo, Dra Aurora Belmont Gómez. Tel 55 20 9900 ext. 166 y 283.

Se me ha informado que el participar en éste estudio será sin costo alguno en lo que se refiere a los procedimientos utilizados para el mismo y, que toda la información que se otorga sobre mi identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se decidan convenientes, firmo la presente junto con el investigador que me informó.

México D.F. a..... dedel 2004

PARTICIPANTE..... **INVESTIGADOR**.....

TESTIGO 1..... **TESTIGO 2**.....