



Evaluation of the Determinants of Magnesemia in Patients with Preeclampsia with severe Features treated according to 2013 Task force Figo protocol

Authors: Juan Carlos Otero Pinto, Sergio Andres Calvo Castro, Juan Sebastian Fernandez Niño, Alba Karina Anteliz Diaz

Submitted: 6. February 2020

Published: 12. February 2020

Volume: 7

Issue: 1

Affiliation: University Hospital of Santander, Colombia

Languages: Spanish, Castilian

Keywords: Pre-Eclampsia. Eclampsia. Magnesium Sulfate. Body Mass Index. Drug Administration Schedule.

Categories: Medicine

DOI: 10.17160/josha.7.1.628

Abstract:

Corresponding Author: Katherine Bahamon Florez. The therapeutic schemes with magnesium sulfate for the treatment to severe criteria preeclampsia haven't had changes since the last century; they don't take into account the medicine's pharmacokinetics, resulting in variations on the Magnesium's serum levels. There is local research which evidenced that the use of current schemes is associated with subtherapeutic serum levels. Looking at factors that influenced creatinine's serum levels, body mass index (BMI) and the therapeutic scheme used. In this prospective study made in a third level hospital. We studied 90 pregnant women diagnosed with severe criteria preeclampsia, who were treated in the University Hospital of Santander from 2018 to 2019 and who started a prophylactic scheme with magnesium sulfate by 24 hours.

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content



EVALUATION OF THE DETERMINANTS OF MAGNESEMIA IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA WITH SEVERE FEATURES RELATED ACCORDING TO 2013 TASK FORCE FIGO PROTOCOL

Katherine Bahamón Flórez ¹, Alba Karina Anteliz Díaz ², Juan Sebastián Fernández Niño ³,
Sergio Andrés Calvo ⁴, Juan Carlos Otero Pinto ⁵

¹Médica Ginecóloga y Obstetra, Universidad Industrial de Santander (UIS)

²Médica y cirujana, Universidad Industrial de Santander

³Médico y cirujano, Universidad Industrial de Santander

⁴Médico y cirujano, Universidad Autónoma de Bucaramanga

⁵Ginecólogo obstetra especialista en medicina materno fetal y docente de la Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander Bucaramanga, Colombia

Correspondencia:

Katherine Bahamón Flórez

Dirección: Calle 20 # 30 - 27 Torre 1 apto 905 edificio platinum

Código Postal: 680001

Correo electrónico: katherinebahamonflorez@gmail.com



ABSTRACT

Background

The therapeutic schemes with magnesium sulphate for the treatment to severe criteria preeclampsia haven't had changes since the last century; they don't take into account the medicine's pharmacokinetics, resulting in variations on the Magnesium's serum levels. There is a local research which evidenced that the use of current schemes are associated with subtherapeutic serum levels. Looking at factors that influenced like creatinine's serum levels, body mass index (BMI) and the therapeutic scheme used.

Method

In this prospective study made in a third level hospital. We studied 90 pregnant women diagnosed with severe criteria preeclampsia, who were treated in the University Hospital of Santander from 2018 to 2019 and who started a prophylactic scheme with magnesium sulphate by 24 hours. We took magnesium's serum levels before the scheme prophylactic and then we did measurements at 8, 16 and 24 hours. At the same time we carried out clinical follow up and measurement of other variables.

Results

The average in the Body Mass Index (BMI) was 28,8; it was interpreted like overweight. The average of Basal magnesium was 2.63mg/dl; in 87.7% were used the schemes of 4-1 gr scheme and 6-2 gr, achieving therapeutic levels at 8 hours in 4 women (4.4%), at 16 hours in 7 (7.8%) and at 24 hours in 4 (4.4%). The 4-1 gr scheme was the most used in 76% (84.4%). Only 3 patients (3.3%) used the second scheme; 6 gr of impregnation and 2gr of maintenance. the measurement protocol wasn't continued at 8 hour in 31 patients (34.4%), at 16 hours in 31 (41.1%) and at 24 hours in 39 (43.3%); only the 12.2% accomplish with the three measurements, the 67.7% have 2 measurements and only 32% have one measurement. Signs of acute poisoning didn't show up, neither seizure. The 71.1% used Nifedipine.

Key words: Pre-Eclampsia. Eclampsia. Magnesium Sulfate. Body Mass Index. Drug Administration Schedule.



RESUMEN

Introducción: en Colombia la preeclampsia tiene una incidencia del 7 %, se estima que el 35 % de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo . Entre sus complicaciones más frecuentes están las convulsiones conocidas como eclampsia aumentando la morbimortalidad materno fetal. El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para el tratamiento de la eclampsia. Existen diferentes regímenes de administración del mismo pero los más usados son los de Pritchard y Zuspan.

Objetivo: establecer los determinantes de los niveles séricos de magnesio en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad manejadas en el Hospital Universitario de Santander con sulfato de magnesio entre los años 2018 - 2019.

Diseño del estudio: estudio analítico de cohortes prospectivo en pacientes embarazadas o en puerperio atendidas en el Hospital Universitario de Santander desde el 1 de diciembre de 2018 a 31 de 2019.

Resultados: La mediana de edad gestacional es 36.2 semanas se encuentra con intervalo entre 34,4 -38 semanas, considerandose que en nuestro medio que las pacientes que reciben sulfato de magnesio son mas con preeclampsia severa tardía. El 55% de estas pacientes se identificaron pretermino; el 15.5% eran pretérminos tempranos y el 55% pretérminos tardios, el 14,4% de nuestras pacientes estaban en puerperio. El promedio en Índice de Masas Corporal fue de 28,8 con desviación estándar +/-1,3, considerada con sobrepeso. El magnesio basal promedio fue de 2.63 +/-1, en el 87.7% se siguió de protocolo de 4-1gr y 6-2gr durante 24 horas, alcanzandosen niveles terapéuticos a las 8 horas en el 4,4% (4) de las pacientes, a las 16 horas 7,8% (7) y a las 24 horas 4,4% (4). El esquema más utilizado fue el del 4-1gr en el 84,4% (76), estas pacientes tenían media de edad de 27,9, media de 36 semanas de edad gestacional, media de IMC de 29,3. Creatinina con media de 0,62. Solo el 3.3% (3) pacientes utilizaron el segundo esquema de 6gr de impregnación y 2gr de mantenimiento, este grupo de pacientes tenían una media de edad de 21,7 años, 35,2 semanas de media de edad gestacional, IMC con media de 25,4, media de creatinina de 0.61. No se siguió el protocolo de medición en un alto porcentaje de las pacientes a las 8 horas 34,4% (31), a las 16 horas 41,1 (37) y las 24 horas 43.3% (39), solo el 12,2% cumplieron con las 3 medidas según protocolo de investigación, 8, 16, 24 horas, el 67,7% tenían al menos 2 medidas, y solo el 32% de las paciente solo tenían



1 medida. Ninguna paciente presento signos de intoxicación aguda, ni presencia de convulsiones. El 71,1% (64) usaron concomitantemente nifedipino.

Conclusión: se encontró que el uso de esquema de dosis bajas de sulfato de magnesio es eficaz en la prevención de eclampsia en población con sobrepeso, obesidad y función renal normal, además se estableció que su uso por 24 horas es seguro no encontrándose casos de intoxicación aguda. Hubo diferencia significativa entre niveles terapéuticos de sulfato de magnesio e índice de masa corporal categorizado, tipo de esquema usado agrupado y presencia de alteración en la función hepática.

Palabras clave: Preeclampsia. Eclampsia. Sulfato de Magnesio. Índice de Masa Corporal. Esquema de Medicación.

INTRODUCCIÓN

En Colombia la preeclampsia tiene una incidencia del 7 %, y se estima que el 35 % de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo, siendo esta patología un problema prioritario de salud pública (2). Algunas de sus complicaciones más frecuentes y graves son las convulsiones producidas por esta enfermedad conocidas como eclampsia debido a que aumentan de manera dramática la morbimortalidad materno fetal (2).

El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para el tratamiento como anticonvulsivante en la eclampsia. Se ha administrado en diferentes regímenes, pero los más usados son los de Pritchard y Zuspan, los cuales fueron evaluados por los estudios el Collab Trial (1995) y el Magpie Trial (2002) (3), en donde se utilizó la monitoria clínica como factor de medición de los niveles de magnesemia y tomando como factor desencadenante la eclampsia y la mortalidad materna, sin obtener los niveles de magnesio sérico debido a que en muchos sitios no está disponible y es de alto costo (3). En un estudio local realizado en el Hospital Universitario de Santander en los años 2015 – 2016 se evaluaron los niveles de magnesio sérico en paciente con preeclampsia severa en manejo con sulfato de magnesio, se observó que las pacientes presentaban niveles sub-terapéuticos, lo cual fue influenciado por el régimen utilizado, el peso y la creatinina de la paciente. Sin embargo, quedaron muchos interrogantes debido a que no se



tomó la muestra basal de magnesio sérico y a muy pocas pacientes se les pudo tomar las tres muestras requeridas.

El objetivo de este trabajo es continuar y ampliar el trabajo realizado anteriormente, incluyendo la magnesemia basal y garantizar la toma de dos o más muestras solucionando las hipótesis planteadas, mejorando los aspectos faltantes con objetivos claros teniendo en cuenta la farmacocinética de la molécula y la correlación clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde el 1 de diciembre de 2018 a 31 diciembre de 2019 se realizó un estudio analítico de cohortes prospectivo en todas las pacientes embarazadas o en puerperio que fueron atendidas en el Hospital Universitario de Santander con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad manejadas con sulfato de magnesio con los regímenes usuales en el Hospital Universitario de Santander. Se incluyeron pacientes que cumplían los siguientes criterios: gestantes atendidas en el servicio de urgencias de ginecoobstetricia del Hospital Universitario de Santander, tener diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad, edad gestacional mayor de 20 semanas o estar hasta 6 semanas postparto, recibir sulfato de magnesio para prevención de la eclampsia, y consentimiento informado firmado. Por otra parte, se excluyeron las pacientes en quienes no fue posible tomar la muestra basal de magnesemia y al menos una de las otras tres muestras programadas por cualquier causa como: intoxicación, salida voluntaria, muerte, remisión, o rechazo hacia el medicamento por parte de la paciente, se revaluó el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad por diferentes circunstancias y/o retiraron su consentimiento de participar en el estudio.

El tamaño de la muestra depende de la proporción en la que se espera encontrar niveles subóptimos de magnesemia durante la administración de sulfato de magnesio en la población, y de la precisión en la medición. Teniendo en cuenta que existe un estudio local en el HUS que demostró que el 37 % de las pacientes presentaban niveles subterapéuticos y que otros estudios de 2013 en Tailandia (35) considera que aproximadamente el 50 % de las pacientes presentan magnesemia subóptimas, se mantendrá como hipótesis esta última proporción. Para la precisión



del estudio, se consideró que para evaluar una proporción esperada de desenlace del 50 % y variabilidad del 10 %, con un nivel de confianza del 90 % es necesario estudiar 96 pacientes.

las variables del estudio que se analizaron fueron: edad, procedencia, gravidez, edad gestacional, peso, talla, las variables clínicas como son la determinación de los signos de intoxicación, dosis aplicada del medicamento (impregnación y mantenimiento), uso concomitante de Nifedipino y las variables paraclínicas como son las magnesemia tomadas en diferentes momentos (basal, 8 - 16 - 24 horas), creatinemia y transaminasas.

Una vez se determinó el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad y la necesidad de manejo con sulfato de magnesio en el servicio de ginecoobstetricia del HUS, se dio aviso al personal a cargo del estudio por parte del personal tratante. Sin embargo, cada día, el grupo encargado del estudio trabajo de campo responsable, ingresó al área de sala de partos, de esta forma se registraron los datos constantemente cuando se iban generando, sin interferir con la atención médica brindada por los médicos tratantes. Se explicó a la paciente en qué consistía el estudio y se le dio el consentimiento informado para que fuera revisado y firmado por la paciente, se inscribieron en el formato los datos de la paciente y los datos que se tomaron de la historia clínica.

Las pacientes se ingresaron a la lista de “Paciente en tratamiento con sulfato de magnesio”, de esta forma el personal tratante identificó rápidamente este grupo de pacientes entre las demás y con esto se recordó de manera más eficaz la toma de las muestras de rutina para la magnesemia. El objetivo fue recordar de forma más precisa al personal tratante que la paciente se encontraba con sulfato de magnesio y así solicitar la medición de magnesemia.

Como parte importante para aumentar la beneficencia de las pacientes, si durante la recopilación de la información, se observó en los datos paraclínicos alteración en los resultados y la paciente se encontraba aún en manejo con sulfato de magnesio, se informó a los médicos tratantes, en este caso a los obstetras de turno, sobre el resultado y así serían ellos quienes ejecuten una acción correctiva según su juicio clínico.



La realización de la toma de magnesemia durante la infusión de sulfato de magnesio es un proceso regular en la atención de las pacientes, para la realización de este estudio se solicitó toma de magnesemia basal y posteriormente cada 8 horas hasta completar las 24 horas de infusión con un total de 4 muestras tomadas por paciente. La toma de muestras durante la hospitalización de una paciente regular está a cargo del auxiliar del laboratorio clínico, sin embargo, en algunos servicios como unidad de cuidados intensivos y sala de partos, el servicio de enfermería como parte de la atención de urgencia, toma muestras de laboratorio las cuales son entregadas posteriormente al auxiliar de laboratorio para su transporte.

Para la toma de la muestra por parte del servicio de laboratorio o enfermería se siguen los protocolos institucionales: tomarla en el brazo contralateral al que recibe la infusión de sulfato de magnesio, recolectar en tubo rojo seco y ser transportado hasta el laboratorio clínico. Los resultados de la muestra no se afectan si se procesan en menos de 24 horas, por tanto, no requiere refrigeración.

La prueba que se realizó en el laboratorio del Hospital Universitario de Santander para medir la magnesemia se denomina magnesio colorimétrico, la cual consiste en utilizar un medio alcalino donde el magnesio reacciona con el reactivo A (xylydyl blue) formando un complejo de color púrpura cuya intensidad es proporcional a la concentración de magnesio presente en la muestra, en la siguiente hora se medirá el grado de absorbancia en un lapso no mayor de una hora.

Una vez obtenidos los datos en los formatos establecidos para cada paciente, se procedió a ingresar todos los valores para las variables en la base de datos en Microsoft Excel. Los factores demográficos incluyeron: edad, procedencia, edad gestacional; los clínicos incluyeron transaminasas que se agrupó en función hepática alterada, creatinina que se agrupó en falla renal leve, esquema terapéutico de profilaxis, peso, talla y se conformó IMC.

En el análisis univariado se estableció la distribución de frecuencias según su naturaleza de la variable, las variables nominales mediante porcentajes y las variables continuas mediante medidas de tendencia central y dispersión, se presentan medias con su correspondiente DE en



caso de variables continuas de comportamiento normal y medianas para las variables cuantitativas continuas de comportamiento no normal. El comportamiento de las concentraciones séricas de magnesio basal, 8 horas, 16 horas y 24 horas se resume y presenta en la tabla 1.

El análisis bivariado se realizó de dos formas, la primera tomando la variable concentración sérica de sulfato de magnesio en forma continua medida en cuatro momentos: basal, a las 8, a las 16 y a las 24 horas y la segunda forma tomando en forma dicotómica teniendo en cuenta el rango terapéutico establecido en la literatura científica, se realizó análisis de muestras repetidas independientes de comportamiento no normal aplicando la prueba no paramétrica de Kruswallis previa evaluación de los supuestos estadísticos.

Este análisis bivariado se presenta en la tabla 4, donde se establece asociaciones entre las variables independientes previamente mencionadas y la mediana de las concentraciones de magnesio en cada uno de los momentos de medición; se analizó el comportamiento de la anterior variable y dado que la mayoría de medidas eran aleatorias, no normales, con n de subgrupos < 25 se consideró aplicar test no paramétricos, Kruswallis como se mencionó anteriormente. Para las variables categóricas se utilizó chi cuadrado o prueba exacta de Fischer según correspondiera los supuestos estadísticos. Se usaron variables demográficas, clínicas como el índice de masa corporal (IMC), tipo de esquema utilizado, paraclínicos como la función renal y hepática. Para calcular el IMC se divide el peso en kilogramos (kg) entre el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Para los análisis se colapsaron variables como tipo esquema en dos categorías (1 y 2), peso en tres categorías (<62 kg, 62-82 kg y >82 kg), IMC en tres grupos (<25 , 25 - 29 y >29) y edad en tres grupos (<21 años, 21-33 años y >33 años) para su uso en el análisis bivariado. Igualmente se realizó análisis bivariado considerando la variable desenlace en forma dicotómica, definiéndose alcanzó nivel terapéutico (4,8-8,4 mg/dl) y se definió como alcanzó nivel terapéutico si al menos en una de las mediciones se estableció el nivel terapéutico y no si no se logró concentraciones adecuada en alguna de las mediciones.

Adicionalmente se realizó análisis multivariado para analizar los factores que afectan el logro de la meta terapéutica (alcanzó nivel terapéutico) mediante análisis de regresión logística. El



enfoque para el desarrollo del modelo fue realizar el análisis univariado inicialmente y luego ingresar variables en los modelos multivariados completos que mostraron una asociación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) con los resultados principales en los análisis univariados. El software utilizado para los análisis estadísticos fue Stata versión 141.

Para la realización de éste proyecto de investigación nos basamos en los principios éticos instaurados en la declaración internacional de Helsinki modificados en el 2013, el Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002, y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, donde se establece los principios que rigen la ética en la investigación en seres humanos.

La investigación se realizó de acuerdo a la Resolución No. 08430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El protocolo de investigación fue sometido para aprobación del Comité Técnico Científico y Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander y Hospital Universitario de Santander.

Para garantizar los principios éticos en esta investigación se tuvo en cuenta el principio de beneficencia procurando el bienestar de los pacientes, secundariamente beneficios para otros en un futuro con respecto a la dosis del sulfato de magnesio en la preeclampsia con criterios de severidad, y no maleficencia garantizando el no generar daño o disminuir los posibles riesgos que se pudiese causar con la medición de magnesemia basal que fue tomada antes de iniciar el medicamento, teniendo en cuenta que a toda paciente con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad se le deben tomar laboratorios de rutina al ingreso, con lo cual se aprovechó para obtener la magnesemia basal con la misma muestra de sangre sin te riesgo de punción adicional.

El presente estudio se considera de riesgo de mínimo de acuerdo al artículo 11, numeral “b” de la Resolución No. 08430 de 1993 del Ministerio de Salud, porque se trata de un estudio



observacional, estas investigaciones tienen como características, ser un método de investigación documental en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Tienen como base la revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otras en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. La base de información es la historia clínica, de donde se obtienen los datos demográficos, diagnósticos, así como los resultados paraclínicos.

Los exámenes que se evaluaron son los solicitados de rutina a las pacientes con preeclampsia con criterios de severidad en manejo con sulfato de magnesio, excepto la magneemia basal, sin embargo, se solicitó al momento de toma de los demás exámenes rutinarios para obtenerlo de la misma muestra sin aumentar el número de tomas de sangre, por lo tanto, el estudio se restringe a tomar estos datos de la historia clínica.

El principio de justicia se tuvo en cuenta dado que ninguno de los posibles participantes será objeto de discriminación por cualquier circunstancia. Los participantes no recibirán ningún pago por las valoraciones o visitas que realice el equipo investigador, igualmente estas se harán de forma gratuita.

También, se hizo énfasis, en la confidencialidad y privacidad de la información, evitando utilizar el nombre de la persona tanto en las encuestas, bases de datos y productos que se deriven de esta investigación; por lo tanto, se asignó un consecutivo numérico para cada una de las participantes. Además, los registros fueron custodiados por los investigadores, lo que impidió que sean de dominio público. De otra parte, al personal vinculado durante la recolección de la información se le solicitó la firma de acuerdos de confidencialidad en el manejo de la misma. Los resultados no estarán disponibles para terceras personas a menos que el participante autorice o la Ley lo permita. En todo caso se cumplirá con lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 sobre el tratamiento de datos personales.

Se tuvo en cuenta la normatividad de investigación consignada en el manual de gestión integrado según aprobación por medio de acta N 05 de 2008 Comité de calidad. Aprobación



según acuerdo del Consejo superior N 085 de 16 de septiembre de 2011 y aprobación según acuerdo Consejo superior N 086 de 16 septiembre de 2011 entre los que se mencionan la responsabilidad social, cultura de la investigación, eficacia y eficiencia de las acciones universitarias.

Fue imperativo el tratamiento de los datos personales de los pacientes que ingresaron a este estudio. Con el objetivo de seguir todos los lineamientos que esto amerita, esta investigación se basó en el marco legal existente, es decir, en la Ley 1581 de 2012, reglamentada parcialmente por el Decreto 1377 de 2013, Resolución 1227 de agosto 22 de 2013 Universidad Industrial de Santander; de esta forma se respetó la información personal y su confidencialidad, dándoles el derecho de acceder, conocer, modificar, actualizar, rectificar o suprimir información suministrada y revocar la autorización para el tratamiento de los datos.

RESULTADOS

Desde el inicio de reclutamiento en diciembre de 2018, se logró captar 100 pacientes de las cuales 90 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; los casos excluidos corresponden así, 3 casos no cumplieron con toma de magnesio basal requerido, 3 casos solo tenían una muestra basal sin otra adicional, y en 4 casos se descartó preeclampsia con criterios de severidad. La recolección de la muestra finalizó en diciembre de 2019.

La edad de las mujeres que participaron en el estudio osciló entre 15 y 43 años (mediana de 27 años) de las cuales 54 (60 %) correspondían entre 21 y 33 años, 18 (20 %) menores de 21 años y 18 (20 %) su edad era mayor de 33 años (Figura 1).

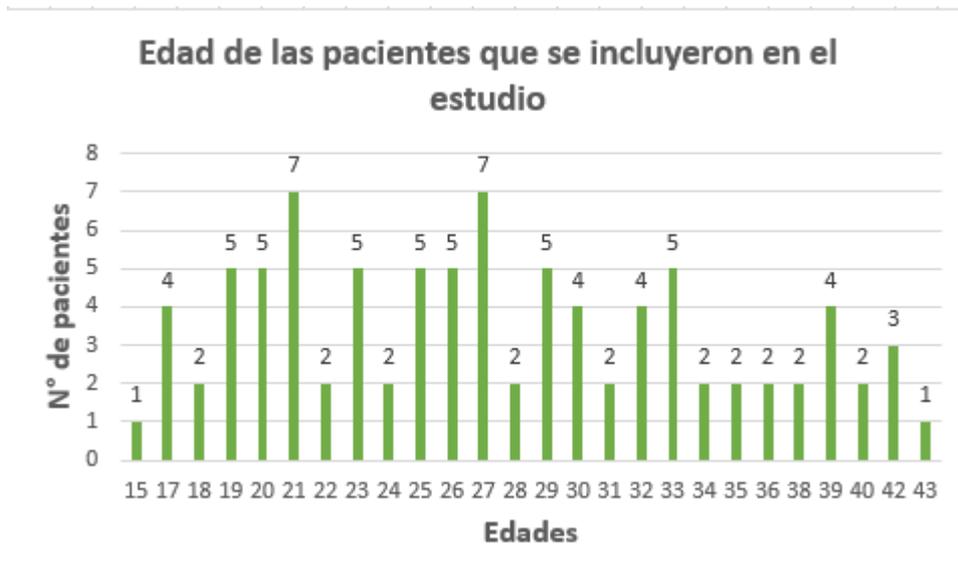


Figura 1.

De ellas, 37 (42 %) eran residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga y 50 (58 %) procedían de otros municipios de influencia del Hospital Universitario de Santander; De las cuales 29 que corresponde a 33 % de cada de los grupos cursaban con su primer embarazo, segundo o más de tres gestaciones (Figura 2).



Figura 2.

La mediana de edad gestacional al momento de ingreso al estudio fue de 36,2 semanas RIQ (34,4 – 38), 39 pacientes (43 %) corresponden a embarazos pretérminos, de las cuales 14 % (35 %) corresponden a embarazos pretérminos tempranos y 13 (14 %) corresponden a mujeres púerperas. Así mismo, el rango de edad gestacional fue entre 27 y 41 semanas.



Igualmente, 64 (74 %) de ellas tomaban simultáneamente nifepidino cuando se administró el sulfato de magnesio. Además, 47 (52 %) de las mujeres que participaron en el estudio tenían un peso entre 62-82 kg, 21 (23 %) de ellas se encontraban con peso por debajo de los 62 kg y 22 (24 %) se encontraban por encima de 82 kg de peso (Figura 3). En cuanto a el Índice de Masa Corporal, se distribuyó entre 19- 43 con una mediana de 29 y media de 28,8 +/- 5,3, mientras que el 86 % de las pacientes estaban con un IMC mayor a 25 (Figura 4).



Figura 3.

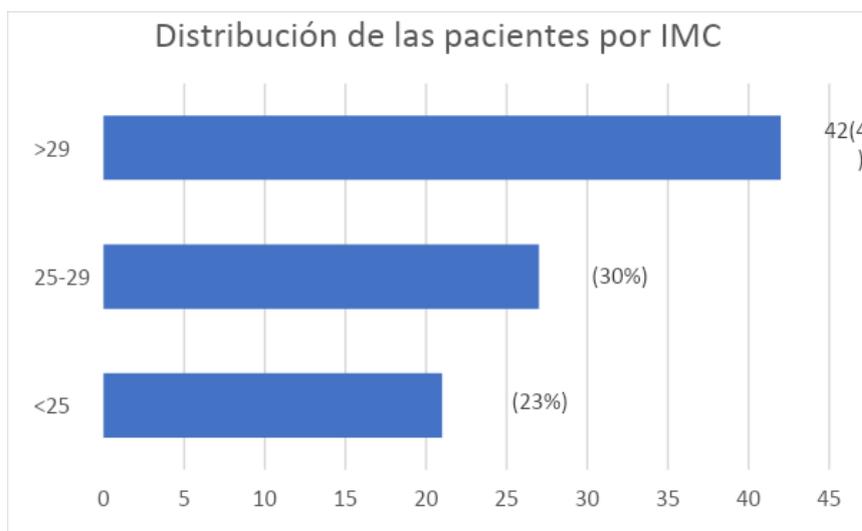


Figura 4.



En relación a la función hepática evaluada con transaminasas, se encontró que 73 (81 %) de las pacientes tenían niveles dentro de lo normal, mientras que la creatinina se encontró alterada en solo una paciente y se determinó tener falla renal leve.

Con respecto a la magnesemia, se encontró que la mediana de la concentración basal fue de 2,6 DE (1) mg/dl (ver tabla 1), además se pudo determinar que 11 (12,2 %) de las pacientes alcanzaron nivel terapéutico, teniendo en cuenta que 4 de las pacientes tuvieron más de una toma en nivel terapéutico, dando como resultado un total de 15 tomas en niveles terapéuticos (ver tabla 4). De la misma forma, se pudo determinar que 144 (90,5 %) de las tomas realizadas se encuentran en niveles sub-terapéuticos. De los esquemas empleados, el que presentó mayor uso en las pacientes 76 (84,4 %) fue el de 4 gr de impregnación y 1 gr de mantenimiento. Por consiguiente, los esquemas de mayor dosis fueron utilizados en menor proporción (Ver tabla 4).

Tabla 1. Comportamiento de la concentración de magnesio en los diferentes momentos.

Magnesemia	Valor en promedio (Mg/dl)
<i>Basal</i>	2,6 DE 1 (1,8-3,3)
<i>A las 8 horas</i>	3,9 DE 0,9 (3,4-4,2)
<i>A las 16 horas</i>	4,6 DE 3,4 (3,6-4,3)
<i>A las 24 horas</i>	4,1 DE 0,9 (3,4-4,3)

Tabla 2. Resumen de las tomas que lograron nivel según momento.

Momento de la toma	Número de tomas	% Nivel terapéutico	% Nivel Sub-terapéutico
<i>A las 8 horas</i>	59	7 (4)	93 (55)
<i>A las 16 horas</i>	53	13 (7)	87 (46)
<i>A las 24 horas</i>	51	8 (4)	92 (47)

Tabla 3. Tipos de esquemas utilizados.

ESQUEMA= (impregnación-mantenimiento)	N (%)



1= 4gr – 1gr	76 (84,4 %)
2= 6gr – 2gr	3 (3,3 %)
3= 6gr – 1gr	4 (4,4 %)
4= 4gr – 2gr	7 (7,7 %)
TOTAL	90 (100 %)

La mayoría de las pacientes 8 (72 %) que alcanzaron nivel terapéutico de magnesio corresponden a la edad entre 21-33 años. Del mismo modo 10 de las 11 pacientes que tomaban Nifedipino también alcanzaron nivel terapéutico. Además, 5 (24 %) de las pacientes que se encontraban en el peso menor a 62 Kg presentaron mayores niveles terapéuticos comparado con las de peso mayor a 62 Kg (Figura 4), de igual forma, se evidencia que las pacientes que se encuentran en el grupo de IMC menor a 25 alcanzaron mayor nivel terapéutico de magnesemia comparado con las que se encontraban en el grupo de IMC mayor o igual a 25. Es de resaltar que se encontró una diferencia significativa entre niveles terapéuticos y el IMC en la prueba exacta de Fisher $p(0,05)$ e IMC categorizado $p(0,03)$.

Según el esquema utilizado para la profilaxis de eclampsia, 7 casos de régimen (4gr-1gr) alcanzaron la meta terapéutica y 4 casos con otros esquemas de uso, siendo en total 11 pacientes.

Cabe resaltar que la única paciente que presentaba alteración renal, inició la concentración de magnesio en un valor de 1,8 mg/dl y con la aplicación de esquema 4 - 1gr, logró un nivel terapéutico a las 24 horas (5,3 mg/dl) es decir tuvo un incremento en 3,5 mg/dl, sin registro de otras tomas.

De manera similar, 12 mujeres estudiadas presentaron alteración hepática al momento del ingreso y de estas 5 (60 %) alcanzaron el nivel terapéutico en al menos una toma, encontrando una diferencia significativa entre alcanzar niveles terapéuticos y tener alteración hepática $p(0,030)$ Prueba exacta de Fisher.



Tabla 4. Comparación de las variables con respecto al nivel terapéutico.

Variable	Pacientes	Alcanzó Niveles terapéuticos		Valor de p
Edad	Total (90)	Si	No	
< 21 años	18	2 (11 %)	16 (89 %)	0,576
21-33 años	54	8 (15 %)	46 (85 %)	
>33 años	18	1 (5,5 %)	17 (94,4 %)	
Uso de Nifedipino				
Si	64	10 (15,6 %)	54 (84,4 %)	0,113
No	26	1 (3,8 %)	25 (96,2 %)	
Peso				
< 62 Kg	21	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)	0,125
62-82 Kg	47	3 (6,4 %)	44 (93,6 %)	
> 82 Kg	22	3 (13,6 %)	19 (86,4 %)	
IMC				
<25	21	6 (28,6 %)	15 (71,4 %)	0,011
25-29	27	2 (7,4 %)	25 (92,6 %)	
>29	42	3 (7,1 %)	39 (92,9 %)	
Esquema empleado				
Esquema 1	76	7 (9,2 %)	69 (90,8 %)	0,065
Resto de esquemas	14	4 (28,6 %)	10 (71,4 %)	
Alteración hepática				
Si	17	5 (29,4 %)	12 (70,6 %)	0,03
No	73	6 (8,2 %)	67 (91,8 %)	
Alteración Renal				
Si	1	1 (100 %)	0 (0 %)	0,122
No	89	10 (11,2 %)	79 (88,8 %)	

El grupo de casos que recibieron el esquema de 6gr de impregnación y 2gr de mantenimiento, corresponde a tres mujeres, ellas tenían una media de edad, edad gestacional, creatinina similar (21,7 años, 35,2 semanas, creatinina de 0.61 mg/dl) respectivamente, pero IMC menor, media de 25,4).

No se siguió el protocolo de medición propuesto en el estudio en un alto porcentaje (88 %), faltando tomas a las 8 horas en el 34,4 % (31 casos), a las 16 horas 41,1 % (37 casos) y las 24 horas en 43.3 % (39 casos). Por tanto, solo en el 12,2% de las mujeres se realizaron 3 mediciones de magnesio, en 67,7 % al menos 2 medidas y en 32% una sola medida.

En relación al grupo de casos de gestantes con preeclampsia con criterios de severidad que lograron la meta terapéutica, 12,2 % (11) alcanzaron niveles terapéuticos teniendo en cuenta los valores de referencia mundial (4,8-8,4 mg/dl), ellas tenían una mediana de IMC menor que las que tenían niveles sub-terapéuticos (26.6 versus 29.1); Además, durante el seguimiento las pacientes que alcanzaron la meta a las 8 horas fue del 4,4% (4), a las 16 horas fue del 7 (7,8 %) y a las 24 horas fue del 4 (4,4 %) de las pacientes. En el grupo de mujeres que



recibieron el esquema más utilizado (4 - 1gr) tenían media de edad de 27,9 años, 36 semanas, 29.3 de IMC y creatinina de 0,62 mg/dl.

En la tabla 5 se resume el comportamiento de las medianas de concentración sérica de magnesio en los diversos momentos según las variables estudiadas, una forma del análisis bivariado.

Tabla 5. Comparación de las medianas de magnesemias según variables.

PESO (Kg)	Concentración basal de mg	Concentración 8 hs de mg	Concentración n 16 hs de mg	Concentración n 24 hs de mg	Regresión logística factorial
<62	2 (1,8-3,4)	3,8 (3,4-4,1)	4,2 (3,9-5,8)	4,3 (3,8-4,8)	0,406
≥ 62 - ≤82	2,1 (1,8-3,1)	3,8 (3,5-4,2)	3,9 (3,6-4,3)	3,9 (3,4-4,4)	0,139
>82	2,5 (1,8-3,2)	3,3 (3,1-4,1)	3,5 (3,2-4,3)	3,5 (3,3-4,1)	0,211
K. Wallis	0,73	0,2056	0,1335	0,1114	-

IMC	Concentración n basal de mg	Concentración n 8 hs de mg	Concentración n 16 hs de mg	Concentración n 24 hs de mg	Regresión logística factorial
<25	2 (1,8-3,4)	4 (3,4-4,3)	4,5 (4,2-5,8)	4,4 (3,8-4,8)	0,671
≥ 25 - ≤29	1,9 (1,7-3,1)	3,7 (3,5-4,1)	4,1 (3,7-4,3)	3,7 (3,4-4,5)	0,874
>29	2,5 (1,9-3,2)	3,7 (3,3-4,1)	3,8 (3,4-4)	3,9 (3,3-4,4)	0,326
K. Wallis	0,3083	0,3798	0,0105	0,2697	

ESQUEMA	Concentración n basal de mg	Concentración n 8 hs de mg	Concentración n 16 hs de mg	Concentración n 24 hs de mg	Regresión logística factorial
4-1gr	2 (1,8-3,2)	3,7 (3,3-4)	3,9 (3,5-4,2)	3,9 (3,3-4,5)	0,06
Resto de esquemas	2,5 (1,8-4,3)	4,1 (3,7-4,6)	4,5 (3,9-6,7)	4 (3,7-4,5)	
Wilcoxon	0,1927	0,0767	0,0330	0,3243	



FUNCIÓN HEPÁTICA	Concentración basal de mg	Concentración n 8 hs de mg	Concentración n 16 hs de mg	Concentración n 24 hs de mg	Regresión logística factorial
Normal	2,1 (1,8-3,3)	3,7 (3,3-4,1)	3,9 (3,5-4,3)	3,9 (3,3-4,4)	0,652
Alterada	2,3 (1,9-3)	3,9 (3,4-4,3)	4,2 (3,6-5)	4,8 (4,1-5,5)	
Wilcoxon	0,8934	0,7979	0,2732	0,0144	

Se establecieron asociaciones estadísticamente significativas entre la mediana de la concentración de sulfato de magnesio a las 16 horas con el tipo de esquema utilizado, siendo los esquemas de 6gr-2gr los que permitieron alcanzar los rangos terapéuticos $p (0,03)$; al evaluar el comportamiento de magneemia según la función hepática observamos que se pudo alcanzar nivel terapéutico a las 24 horas en las pacientes que presentaban disfunción hepática, $(p 0,01)$. Igualmente se estableció que las mujeres con IMC menor a 25 consiguieron nivel terapéutico comparado con las gestantes con IMC mayores de 29 $(p 0,04)$.

Adicionalmente se realizó análisis multivariado, inicialmente se determinó en el análisis univariado las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa como lo son tipo de esquema con OR 3,9 IC 95 % (0,9 - 15,9) con $p (0,054)$, función hepática OR 4,6 IC 95 % (1,2 - 17,7) con $p (0,024)$ e IMC agrupado con > 25 y > 29 OR 0,1 IC (0,3-1,1) con $p (0,067)$ realizándose así el análisis multivariado, sin embargo, la única variable que persiste limítrofe es la función hepática anormal con OR 3,9 IC 95% (0,9 - 15,5) con $p (0,053)$, con lo cual se desaparece la asociación de esquema e IMC.

Ninguna paciente presentó signos de intoxicación aguda, ni presencia de convulsiones, sólo una gestante del estudio presentó falla renal leve como se había mencionado previamente, a pesar de que este medicamento no se aplica o se suspende a las pacientes con alteración renal. Además, se evidenció que 64 (74 %) usó concomitantemente Nifedipino y no se registró el uso de otros medicamentos como opioides que pudieran tener interacción farmacológica.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se logró evaluar los niveles de magnesio sérico en mujeres jóvenes con preeclampsia con criterios de severidad con tendencia al sobrepeso, de ellas la mayoría 39



(43%) con edad gestacional clasificada como pretérmino, atendidas en el Hospital Universitario de Santander en diferentes momentos de uso como profilaxis para eclampsia, proponiendo mediciones a las 8, 16 y 24 horas, previa medición de la condición basal la cual se estableció con una mediana de 2,6 RIQ (1,8 - 3,3) mg/dl, cifra valorada dentro de lo normal en una mujer adulta. Completaron todo el protocolo de medición propuesto solo en 8 pacientes, además se encontró que en la mayor proporción de evaluaciones 144 (90,5 %) correspondían a niveles sub-terapéuticos, sin hallazgos de muerte materna, intoxicación por sulfato de magnesio ni episodios convulsivos durante el estudio, a pesar de tener algunas pacientes valores séricos por encima de 8 mg/dl. Esto se puede correlacionar con los estudios como el de Jeremy J Pratt y colaboradores en el 2016 (36), en donde observaron regímenes con dosis más bajas, sin obtener complicaciones adicionales, y el estudio de seguridad del sulfato de magnesio realizado por Malek-Mellouli M y cols en 2012 (35), en donde no hubo complicaciones maternas o neonatales con los regímenes estudiados. pudiendo plantear la hipótesis de que la dosis de sulfato de magnesio necesaria para evitar las convulsiones sería menor a la usual o el nivel terapéutico del magnesio corresponde a menos de 4,8 mg/dl.

Se estableció que en la institución de tercer nivel de atención, el esquema de impregnación de 4gr y 1 gr/h de mantenimiento fue el más utilizado; Sin embargo, Sibai basado en su experiencia personal como lo consigna en la discusión del su artículo “Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials” (8). En el 2013 Charoenvidhya y colaboradores (34) realizan un estudio que compara los dos regímenes en Tailandia, con 30 pacientes en cada grupo, concluyendo que el régimen de 2 gr/h tiene más probabilidad de conseguir rangos terapéuticos. Estos hallazgos se reiteran al observar los resultados del presente estudio el cual presenta mayor probabilidad utilizando el esquema 2 para alcanzar el nivel terapéutico con una $p = 0,03$ en la toma de las 16 horas. Sin embargo, a pesar de la literatura existente, la revisión de Cochrane del 2010 (3) sobre regímenes de sulfato de magnesio arroja como conclusión que no se puede establecer la superioridad de uno sobre el otro y que hacen falta más estudios, siendo los esquemas de Pritchard y Zuspan los usados en estudios grandes.



Además, se determinó que tener IMC menor de 25 favorece alcanzar las metas terapéuticas, hallazgo que fue encontrado con respecto al peso en el trabajo realizado en el HUS en el 2017 (1), podría concluirse entonces que pacientes por encima de IMC de 25 requerirían esquema de sulfato de magnesio con mayor dosis. La hipótesis está soportada también por un estudio realizado en el 2013 por Tudela y cols (28) quienes observaron que paciente con índice de masa corporal mayor de 30 requerirían una evaluación de magnesemia a las 4 horas por tener una alta probabilidad de tener niveles subóptimos y por consiguiente requerir una dosis de carga adicional. Sin embargo, la dosis de carga adicional no ha sido planteada y no se han realizado estudios que avalen esta propuesta, dando un espacio para la realización de nuevos estudios clínicos.

Además, se pudo evidenciar que las gestantes que tenían alteración de las transaminasas al ingreso consiguieron mayores niveles terapéuticos 7 (41%). Sin embargo, en la literatura no se reporta esta variable como determinante en las magnesemias. Según el análisis multivariado podemos concluir que al tener función hepática alterada aumenta casi 4 veces la probabilidad de alcanzar niveles terapéuticos.

Otros factores que pudieran alterar los valores de las magnesemias y se tuvieron en cuenta, fueron la edad, y el uso asociado de Nifedipino. Sin embargo, al comparar dichas variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos con niveles subóptimos y los terapéuticos.

Para el análisis de la relación entre creatinina y magnesemias se pudo establecer que la única paciente que presentaba alteración en las pruebas de función renal, alcanzó nivel terapéutico en la toma realizada a las 24 horas, esto podría explicarse por el metabolismo renal que presenta el sulfato de magnesio. Sin embargo, la muestra no es significativa para validar la hipótesis.

Teniendo en cuenta que la mayor proporción de pacientes con niveles subóptimas y que aun así no se presentaron eventos convulsivos en ninguna paciente, se puede plantear varias hipótesis adicionales. La primera de ellas es considerar que el tiempo de infusión de sulfato de magnesio en las pacientes con preeclampsia severa pueda acortarse sin aumentar el riesgo de crisis convulsivas. Existen trabajos recientes que están a favor de esa observación como el de Anjum y cols en el 2016 (37) en donde realizan esquema acortado de 6 horas de infusión y lo



comparan con esquema de 24 sin encontrar diferencias al prevenir las convulsiones en los dos grupos, sin embargo, estos estudios no contaban con una muestra representativa.

La otra hipótesis a tener en cuenta como explicación a este fenómeno es considerar que los niveles de magnesemia requeridos para profilaxis de convulsiones en pacientes con preeclampsia severa sean más bajas. Esa observación también se vio presente en el estudio de Charoenvidhya y colaboradores en el 2013 (34), en donde a pesar de tener una proporción de pacientes con bajos rangos terapéuticos no se presentaron eventos convulsivos.

Es de resaltar que el presente estudio aporta información muy útil, y posee grandes fortalezas, como las siguientes: presenta un número importante de pacientes captadas comparado con algunos estudios enunciados previamente en donde la cantidad de pacientes estudiados no superaban los 60, sin embargo presenta 10 pacientes menos a la del estudio realizado hace 3 años en la institución (1), con la diferencia que se pudo determinar la magnesemia basal de todas las pacientes, mostrando que no hay necesidad de tomar esta muestra, debido a que el promedio basal de magnesemia estuvo dentro del rango normal de un adulto, además este estudio fue realizado en un centro de tercer nivel, público, de referencia para el nororiente colombiano con ingreso de pacientes de cuatro departamentos (Santander, Bolívar, Cesar y Norte de Santander) así como la aplicabilidad a pacientes con características de nuestra región.

Dentro de las limitaciones de esta investigación, se puede enunciar el porcentaje bajo de aplicación del protocolo de medición (3 medidas de magnesemia), sin embargo, la mayoría de casos contaban con dos tomas que permitió dar respuesta a la mayor parte de los objetivos propuestos; no se pudo estudiar la asociación con la concentración sérica de proteínas dado que no se hizo medición de esta variable en ninguno de los casos como se había propuesto en uno de los objetivos específicos; otra dificultad fue la demora en el reclutamiento de casos dado que al ser un centro de referencia, la mayoría de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa ingresaron con esquema de impregnación con sulfato de magnesio. Igualmente, no se estudiaron otras variables de confusión conocidas en la literatura científica como es la presencia de comorbilidades, características de la dieta, uso concomitante de medicamentos como calcio o antiácidos que modifican aumentando o disminuyendo las concentraciones en sangre (13,30).



CONCLUSIONES

Se evidencia eficacia con el uso de esquema de dosis bajas de sulfato de magnesio para prevenir eclampsia en población con tendencia al sobrepeso y obesidad y función renal normal a pesar de demostrarse un alcance de niveles terapéuticos en muy poca frecuencia 12,2 IC 95% (6,3-20,8), igualmente se estableció que su uso durante 24 horas corresponde a una medida segura pues no se encontró ningún caso de intoxicación aguda. Se pudo establecer diferencias significativas, entre los niveles terapéuticos de sulfato de magnesio y el IMC categorizado, el tipo de esquema usado agrupado y la presencia de alteración hepática.

LEAD AUTHOR/ AUTOR PRINCIPAL



KATHERINE BAHAMÓN FLÓREZ es especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. Estudio medicina en la misma universidad.

Autora principal del estudio “*Evaluación De Los Determinantes De La Magnesemia En Pacientes Con Preeclampsia Con Criterios De Severidad Tratadas Según Protocolo Figo Task Force Del 2013*”, artículo de investigación que sirvió como tesis para la obtención de su título de especialista.



REFERENCIAS

1. Motta NE, Otero JC, Diaz LA. Evaluación de la magnesemia alcanzada con un régimen usual de sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa. HUS 2017.
2. Representantes del Grupo Desarrollador de la Guía. Guía de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol 2013;64:289-326.
3. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 4(8):CD007388.
4. Roberts JM, Funai EF. Pregnancy-related hypertension. Elsevier; 2009. p. 651-88.
5. Lazard EM. A preliminary report of the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1925;9(2):178- 88.
6. Breves historias de la obstetricia. Buenos Aires: Edición Latinoamericana; 2015.
7. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100(2):131-40.
8. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(2):478-88.
9. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Pathol. 1994;102(5):616-22.
10. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth. 1999;83(2):302-20.
11. Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. Int Urol Nephrol. 2009;41(2):357-62.
12. Office of Dietary Supplements: National Institute of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Magnesium. [July 13, 2009].
13. Bottomley C, Bourne T. Management Strategies for Hyperemesis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(4):549-64.
14. James MFM. Magnesium in obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010; 24(3):327-37.
15. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst rev. 2010.



16. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Res.* 2001;14(4):257-62.
17. Tofil NM, Benner KW, Winkler MK. Fatal hypermagnesemia caused by an Epsom salt enema: a case illustration. *South Med J.* 2005;98(2):253-6.
18. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.* 2001;8(5):345-57.
19. Daily Med [Internet]. Magnesium sulfate - magnesium sulfate heptahydrate injection, solution. Bethesda (MD): US National Library of Medicine; 2013
20. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007;357(5):477-87.
21. Lowe NK, King TL, Brucker MC, eds. *Pharmacology for Women's Health.* Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2011. p. 1086-116.
22. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 706- 56.
23. Taber EB1, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):1017-21.
24. Simchen MJ1, Dulitzky M, Mashiach S, Friedman SA, Schiff E. Adjustment of magnesium sulfate infusion rate in patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(4):994-8.
25. Easterling T, Salinger D, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B. OS034. Magnesium sulfate for prevention of eclampsia: Are intramuscular and intravenous regimens equivalent?. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(3):194.
26. Brookfield K, et al; Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women; *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Supplement to January 2015; 5102.
27. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium Sulfate in Eclampsia and Pre-Eclampsia Pharmacokinetic Principles. *Clin Pharmacokinet.* 2000 ;38(4):305-14.
28. Tudela CM, McIntire DD, Alexander JM. Effect of Maternal Body Mass Index on Serum Magnesium Levels Given for Seizure Prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):314-20.



29. Tukur J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. *Ann Afr Med.* 2009;8(2):76-80.
30. Balcells A. *La clínica y el laboratorio.* 14^a Barcelona: Editorial Marin; 1986.
31. D. A. Adekanle, O. T. Adeyemo, A. A. Adeniyi, R. A. Okere, A. K. Jimoh, I. O. Adebara, A. Bakare, A. S. Atiba, A. Adelekan, B. A. Olofinbiyi. Serum Magnesium Levels in Healthy Pregnant and Pre-Eclamptic Patients. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2014, 4, 561-568.
32. A. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2013
33. Hannah Blencowe,¹ Simon Cousens,¹ Doris Chou,² Mikkel Oestergaard. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013; 10(Suppl 1): S2.
34. Charoenvidhya, Manotaya. Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: a randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour. *J Med Assoc Tha.* 2013 Apr;96(4):395-8
35. Malek-Mellouli M1, Atef Y, Ben Amara F, Nasr M, Khaled N, Bouchnack M, Maghrebi H, Reziga H. Safety of Magnesium sulfate in severe preeclampsia. *Tunis Med.* 2012 Jul;90(7):552-6
36. Pratt JJ, Niedle PS, Vogel JP, Oladapo OT, Bohren M, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies.
37. Anjum S, Rajaram GP, Bano. Short-course postpartum (6-H) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 May; 293 (5) :983-6