

Aproximación a la farmacología del sulfato de magnesio desde la perspectiva obstétrica

An approach to the pharmacology of magnesium sulfate from an obstetric perspective

Abordagem farmacológica do sulfato de magnésio a partir da perspectiva obstétrica

Pablo Andrés Rodríguez-Hernández *

Mónica Andrea Beltrán-Avenidaño, MD., ESP. **

Resumen

Introducción: Desde su primer uso en 1926 en el manejo de la eclampsia el sulfato de magnesio ha sido un medicamento utilizado y estudiado ampliamente por obstetras. Durante mucho tiempo se mantuvo escepticismo sobre sus potenciales beneficios, pero la aparición de estudios bien estructurados aportó evidencia a favor o en contra de algunos de estos. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura acerca de la farmacología, fisiología, farmacocinética, mecanismos de acción, principales usos y regímenes de administración del sulfato de magnesio en obstetricia. **Metodología:** Búsqueda bibliográfica en Medline, a través de PubMed, utilizando los términos *Magnesium Sulfate, Pharmacology, Obstetrics, Pre-eclampsia, Eclampsia, Neuroprotective Agents*. Se adicionaron otros artículos con el fin de ampliar información en ciertos temas. **Conclusiones:** Las propiedades farmacológicas que expresa el sulfato de magnesio se relacionan directamente con su efecto antagónico con el calcio. Muestra efectos a nivel muscular, neuronal, cardiovascular, entre otros. Sus usos en obstetricia abarcan principalmente el manejo de la preeclampsia,

prevención de la eclampsia, y prevención de la parálisis cerebral del recién nacido prematuro. El uso como agente tocolítico en el trabajo de parto prematuro aun es discutido ya que la evidencia es inconclusa. [Rodríguez-Hernández PA, Beltrán-Avenidaño MA. Aproximación a la farmacología del sulfato de magnesio desde la perspectiva obstétrica. MedUNAB 2016; 19(1): 25-32].

Palabras clave: Sulfato de Magnesio; Farmacología; Preeclampsia; Eclampsia; Obstetricia; Fármacos Neuroprotectores.

Abstract

Introduction: Since its first use in 1926 in eclampsia's management magnesium sulphate has been a drug used and studied extensively by obstetricians. For a long time, practitioners remained sceptical about its potential benefits but the emergence of well-structured studies provided evidence in favor and against. **Objective:** A review of the literature on the

* Estudiante X nivel, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander.

** Médica y Cirujana, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Medicina Materno Fetal, Profesor Titular de Catedra, Escuela de medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Profesora Titular de Planta, Universidad Autónoma de Bucaramanga

Correspondencia: Pablo Rodríguez, Calle 33 # 26-25 Bucaramanga, Colombia. Correo Electrónico: andres_rh1@hotmail.com

Artículo Recibido: 12 de diciembre de 2015 Aceptado: 12 de julio de 2016

pharmacology, physiology, pharmacokinetics, mechanisms of action, main applications and schemes of administration of the sulfate of magnesium in obstetrics. **Methodology:** Search in the database MEDLINE via PubMed, using the terms: *Magnesium Sulfate*, pharmacology, *Obstetrics*, *Preeclampsia*, *Eclampsia*, *Neuroprotective Agents*. Other papers were added in order to expand information on some topics. **Conclusions:** The pharmacological properties that express the magnesium sulfate is linked directly with its effect antagonistic with the calcium. Shows effects to level muscle, neuronal, cardiovascular, among others. Its uses in obstetrics include mainly the management of preeclampsia, prevention of eclampsia, and prevention of cerebral palsy in the premature neonate. The magnesium sulphate tocolytic effects even is discussed because the evidence is inconclusive. [Rodríguez-Hernández PA, Beltrán-Avenidaño MA. An approach to the pharmacology of magnesium sulfate from an obstetric perspective. *MedUNAB* 2016; 19(1): 25-32].

Keywords: Magnesium Sulfate; Pharmacology; Preeclampsia; Eclampsia; Obstetrics; Neuroprotective Agents.

Resumo

Introdução: Desde que o sulfato de magnésio foi utilizado em 1926, no tratamento de eclampsia, tem sido usado e

Introducción

El magnesio es un mineral fundamental para el adecuado funcionamiento de muchos órganos del cuerpo humano. Cuando existe deficiencia de magnesio se asocia con un gran número de enfermedades, y por ende el suplemento de este se ha planteado como posible tratamiento en muchas de ellas. Por ejemplo, el magnesio es considerado como primera línea de tratamiento en un tipo de taquicardia ventricular llamada “Torsades de Pointes” y en Preeclampsia. También se considera una alternativa de tratamiento en migraña, asma, epilepsia refractaria, y espasmos musculares. Actualmente se están experimentando otros posibles usos como en ataque cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, infarto de miocardio, hipertensión, y lesión cerebral traumática(1).

El primer reporte sobre el uso de sulfato de magnesio en obstetricia se remonta al año 1926 (2). Su introducción en esta especialidad se debe a que en el año 1906 se observó su efecto depresor del sistema nervioso central en la administración intraespinal como tratamiento del tétanos (3). Durante los años siguientes creció su uso empírico, reportándose una reducción de la mortalidad materna asociada a la eclampsia. Por otra parte, se observó que el sulfato de magnesio producía quiescencia uterina, y en 1965 se utiliza por primera vez en el manejo del trabajo de parto pretérmino (4). Aunque los reportes de casos con los beneficios potenciales del sulfato de magnesio crecían, el escepticismo se mantuvo hasta la década de los 90’, cuando comenzaron a aparecer estudios serios comparando el

amplamente estudiado por obstetras. Longo o ceticismo sobre seus potenciais beneficios permaneceu, mas tarde o aparecimento de estudos bem estruturados forneceram evidências a favor ou contra algum destes. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre a farmacologia, fisiologia, fármaco cinética, mecanismos de ação, principais usos e administração de sulfato de magnésio em obstetrícia. **Metodologia:** Pesquisa bibliográfica Medline via PubMed utilizando os termos sulfato de magnésio, farmacologia, obstetrícia, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, agentes neuroprotectores. Foram adicionados outros itens, a fim de obter maior informação sobre determinados temas. **Conclusões:** As propriedades farmacológicas que expressa o sulfato de magnésio estão diretamente relacionadas com o efeito antagônico do cálcio. Mostra os efeitos a nível muscular, neuronal, cardiovascular, entre outros. Em obstetrícia o uso abrange principalmente o tratamento da pré-eclâmpsia, a prevenção da eclâmpsia, e prevenção de paralisia cerebral no recém-nascido prematuro. Usa-lo como agente tocolítico no trabalho de parto prematuro é incerto porque a evidência é inconclusa. [Rodríguez-Hernández PA, Beltrán-Avenidaño MA. Abordagem farmacológica do sulfato de magnésio a partir da perspectiva obstétrica. *MedUNAB* 2016; 19(1): 25-32].

Palavras-chave: Sulfato de Magnésio; Farmacologia; Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia; Obstetrícia; Fármacos Neuroprotectores.

sulfato de magnesio con los tradicionales anticonvulsivantes usados en eclampsia (diazepam y fenitoína)(3,5).

El estudio *Magnesium sulphate for Prevention of Eclampsia* (MAGPIE) demostró el efecto profiláctico anticonvulsivante del sulfato de magnesio en preeclampsia y de igual forma se comenzó a descartar la idea de agente tocolítico (6). Desde entonces en el mundo, el sulfato de magnesio se ha considerado de primera línea en el manejo de la preeclampsia.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado su uso únicamente para prevenir las convulsiones en preeclampsia y controlar las convulsiones en eclampsia(7). Sin embargo, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y la *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) recomiendan usarlo en preeclampsia, eclampsia, neuroprotección fetal y tocólisis en el trabajo de parto prematuro(8).

En Colombia el uso del sulfato de magnesio ha venido ocupando un lugar importante de la práctica obstétrica en la última década. En el año 2006, encontraron que el 27.1% de las pacientes con preeclampsia y el 20% con eclampsia, fueron tratadas con sulfato de magnesio(9). Posteriormente, en 2013 demostraron un incremento al 35.4% en las preeclampsias y 32.6% en las eclampsias(10). Actualmente, el sulfato de magnesio constituye una herramienta fundamental de la práctica obstétrica colombiana, considerándose primera línea de manejo en mujeres con preeclampsia severa o con eclampsia(11).

Esta revisión expone la farmacología del sulfato de magnesio resaltando su fisiología, farmacocinética, mecanismos de acción, y principales usos y regímenes de administración.

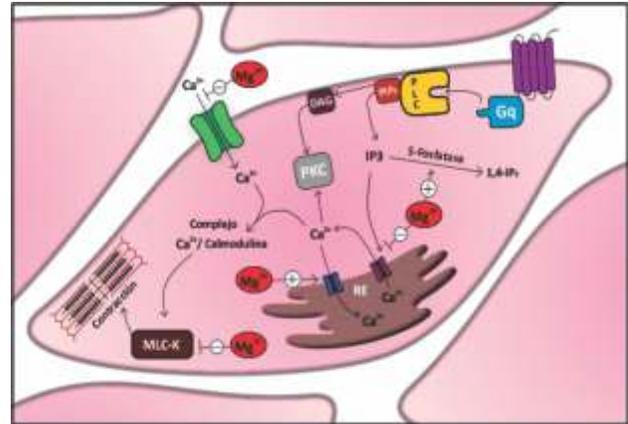
Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline a través de PubMed, utilizando los términos MeSH: *Magnesium Sulfate, Pharmacology, Obstetrics, Pre-eclampsia, Eclampsia, Neuroprotective Agents*. Se aplicó en cada búsqueda los filtros ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas dando como resultado 573 artículos. Después se realizó un análisis de los títulos, resúmenes y lectura de algunos artículos seleccionándose 53. Se añadieron artículos que ampliaran la información de ciertos temas, basándose en las referencias bibliográficas o búsqueda en PubMed.

Fisiología del magnesio

El magnesio actúa como antagonista natural del calcio (Ca^{2+}), elemento clave en la contracción del músculo liso. Su antagonismo se da de diferentes formas: la primera comienza extracelularmente por modificación de la polaridad en la membrana celular, aumentando el umbral de activación de los canales de calcio dependientes de voltaje. La segunda, por bloqueo mecánico del poro del canal o por modulación alostérica de sus compuertas. La tercera, a nivel intracelular bloqueando canales iónicos y vías de señalización celular que involucran el calcio, estimula la degradación del inositol trifosfato (IP_3), inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico inducida por el IP_3 , y compete con el calcio intracelular por los sitios de unión citoplasmáticos y reticulares. La cuarta es tardía, el magnesio activa la bomba Ca^{2+} /ATPasa del retículo sarcoplásmico que mantiene el calcio atrapado. Igualmente interfiere con la quinasa de las cadenas ligeras de miosina (*MyosinLight-Chain Kinase*, MLCK), enzima responsable de las contracciones uterinas(1,5,12). Ver (Figura 1).

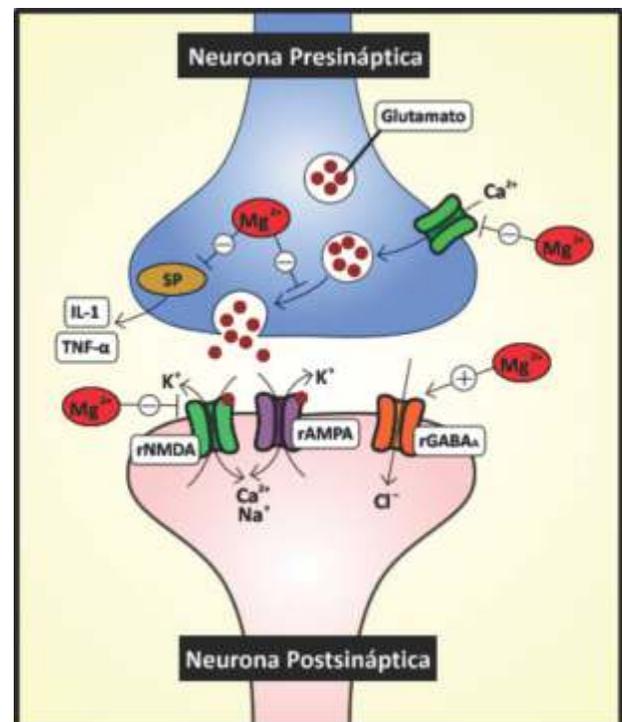
El magnesio disminuye la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular lo cual inhibe la transmisión de impulsos nerviosos induciendo relajación muscular y debilidad (5). En el sistema nervioso central el glutamato cumple una función excitatoria uniéndose tanto al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como al receptor α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolepropionato (AMPA) de la neurona postsináptica. El magnesio bloquea los receptores NMDA, haciendo que sólo los receptores AMPA se activen y la respuesta excitatoria disminuya. Este proceso es amplificado por la acción de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA), función también regulada por el magnesio. Los receptores GABA_A son canales inotrópicos que se abren por unión con el neurotransmisor GABA, que permite el ingreso de cloro a la neurona. El magnesio extracelular estimula estos receptores, resultando en una



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Figura 1. Efectos inhibitorios del magnesio en una célula muscular lisa. Mg^{2+} : magnesio; DAG: Diacilglicerol; RE: retículo endoplásmico; IP_3 : inositoltrifosfato; PIP_2 : fosfatidilinositolbifosfato; 1,4- IP_2 : inositol 1,4-bifosfato; PKC: proteína quinasa C; PLC: fosfolipasa C; MLC-K: quinasa de cadena ligera de miosina.

hiperpolarización neuronal que se traduce en un efecto inhibitorio. Sumado a esto, el magnesio inhibe la liberación de glutamato en la neurona presináptica por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje. Ya que para que exista liberación de este neurotransmisor, después de un potencial de acción debe generarse un flujo de calcio al interior de la neurona(1). Ver (Figura 2).



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Figura 2. Efectos del magnesio a nivel neuronal. rNMDA: Receptor NMDA; rAMPA: Receptor AMPA; rGABA_A: Receptor GABA_A; Mg^{2+} : Magnesio; Ca^{2+} : Calcio; K^{+} : Potasio; IL1: Interleucina 1; $\text{TNF-}\alpha$: Factor de Necrosis Tumoral α ; Na^{+} : Sodio; Cl^{-} : Cloro.

El magnesio contribuye además con la liberación de neuropéptidos como el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) el cual tiene un efecto vasodilatador, y disminuye la liberación de Sustancia P generando un efecto negativo en la secreción de mediadores inflamatorios como el Factor de Necrosis tumoral α (TNF- α) y la Interleucina 1 (IL-1)(1).

Farmacología del magnesio

El magnesio es el cuarto mineral ionizado más abundante en el cuerpo humano, y el segundo catión más abundante dentro de las células humanas, después del potasio. Se encuentra en hueso (50-60%), músculo (30-40%) y sistema circulatorio (<1%), este último indica que una medida sérica de magnesio no refleja directamente la cantidad total presente en el cuerpo (5,13,14). La disminución del apetito, las náuseas y el vómito, síntomas propios del embarazo pueden hacer que estos niveles séricos disminuyan. Así como por el aumento fisiológico de la volemia en el embarazo o ingesta inadecuada (5). Cuando la ingesta de magnesio es inadecuada el riñón disminuye su excreción, manteniendo una concentración plasmática casi constante (14).

En la dieta se encuentra en forma de sales como sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de magnesio, oxalato de magnesio, gluconato de magnesio y citrato de magnesio. Cada una posee solubilidad y biodisponibilidad diferente; sin embargo, todas comparten una característica que es la absorción gastrointestinal escasa (5,13). El sulfato de magnesio es la única preparación de uso parenteral existente y se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa (5).

Farmacocinética

Los niveles séricos basales de magnesio se encuentran entre 1.48-1.70 mEq/l. Cuando se administra una dosis de carga intravenosa de 4-6 g este nivel basal se duplica en la primera media hora (2-4 mEq/l), con una infusión de mantenimiento de 1 g cada hora estos niveles se mantienen casi constantes durante todo el periodo de administración. Al administrar 4 g por vía intravenosa y 10 g por vía intramuscular como dosis de carga se aumenta hasta cuatro veces los niveles basales en la primera media hora (3.80-5.58 mEq/l). Los

niveles descienden levemente hasta 3.2-4.4 mEq/l y se mantienen estables por hasta 12 horas con la administración de 5 g por vía intramuscular como dosis de mantenimiento. El volumen de distribución es muy variable, de 13 a 49 litros, y su aclaramiento se estima en 4.28-4.81 l/hora. El sulfato de magnesio posee una vida media aproximada de 5 horas(15).

Efectos adversos

Como cualquier medicamento, el sulfato de magnesio no está exento de presentar efectos adversos en los pacientes. Estos son: la ausencia de reflejo patelar (1.6 %), depresión respiratoria (1.3 %), oliguria (2.5 %), alteración de la conducción cardíaca y paro cardiorrespiratorio. Las preocupaciones sobre estos efectos pueden hacer que los profesionales médicos sientan temor de usarlo y se inclinen por alternativas menos efectivas como diazepam o coctel lítico, que a diferencia del sulfato de magnesio no tienen antídoto. Estos efectos son dependientes de los niveles séricos de magnesio ver (Tabla 1) y si se realiza un monitoreo adecuado se pueden evitar. En caso de su aparición, el aplazar la siguiente dosis de sulfato de magnesio parece ser suficiente para revertir dichos efectos. En casos más graves puede ser tratado con su antídoto, el gluconato de calcio (16).

Preeclampsia y eclampsia

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica del embarazo que se presenta clínicamente con elevación de la presión arterial y proteinuria. Puede estar asociada con otros signos y síntomas como edema, alteraciones visuales, cefalea y dolor epigástrico. Cuando aparecen convulsiones en una mujer con preeclampsia se le denomina eclampsia. Afecta del 2-8% de los embarazos, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad para el binomio madre e hijo. Estas dos enfermedades son más frecuentes en países en vías de desarrollo, variando su estimación de 1 /100 a 1 /1 en 700 embarazos (6).

El sulfato de magnesio constituye la primera elección para el manejo de la preeclampsia y prevención de la eclampsia. Diversos estudios clínicos (6,17), y meta-análisis (18-21), han mostrado su efectividad, así como su beneficio en

Tabla 1. Niveles séricos de magnesio y efectos adversos relacionados.

| Efecto adverso | Niveles séricos (mEq/l) |
|------------------------------|-------------------------|
| Ausencia del reflejo patelar | >10 |
| Depresión respiratoria | >13 |
| Paro cardiorrespiratorio | 25 |

comparación con otros tratamientos como el coctel lítico (clorpromacina, prometazina y meperidina), diazepam, fenitoína, entre otros.

En una revisión sistemática observaron que un número alto de mujeres con preeclampsia leve o sin ningún signo de alarma, casi 50%, desarrollan eclampsia (22). Dado que el sulfato de magnesio es relativamente seguro y las consecuencias de la eclampsia son peores, recomienda usarlo como agente profiláctico en este tipo de pacientes. Sin embargo, no existen estudios clínicos que avalen esta recomendación.

Existen dos regímenes bien conocidos y usados en la administración del sulfato de magnesio que parecen tener eficacias comparables (15,23), uno intravenoso (Zuspan) y otro intramuscular (Pritchard), los cuales se esquematizan en la (Figura 3).

Trabajo de parto prematuro

Se considera trabajo de parto prematuro al inicio de contracciones y serie de eventos característicos del trabajo de parto que se presentan antes de la semana 37 de gestación. Afecta el 5-18% de los embarazos, siendo la principal causa de muerte neonatal y la segunda causa de muerte en infantes menores de 5 años de edad (5, 24). Entre las etiologías que pueden desencadenar un trabajo de parto prematuro se han descrito infección, problemas vasculares, sobre distensión uterina, disminución en la acción de la progesterona, problemas cervicales, estrés, entre otros. Sin embargo, sólo la infección intraamniótica ha sido relacionada causalmente al trabajo de parto prematuro espontáneo (24). La importancia del retraso en el trabajo de parto, al menos por 48 horas más, radica en que es el periodo crítico para administrar esteroides antenatales y/o remitir a un centro de manejo especializado (25). El posible tratamiento con sulfato de magnesio para este fin se basa en

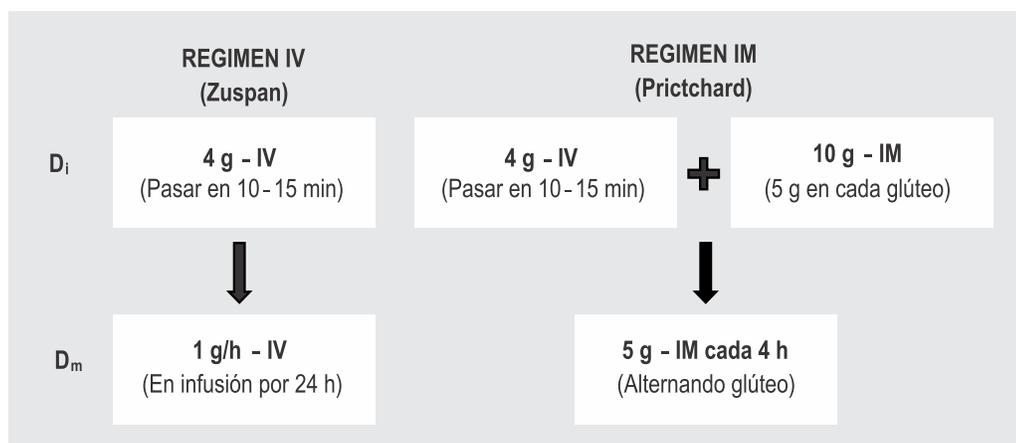
el efecto antagónico natural del magnesio sobre el calcio, ya mencionado anteriormente, causando relajación del músculo liso uterino, inhibiendo las contracciones y postergando así el embarazo (5).

Aunque algunos estudios han mostrado que el sulfato de magnesio posee efecto tocolítico (26-30), aún son discutidas dichas propiedades. Dado que la evidencia que existe no es concluyente y con alto riesgo de sesgos, no existe un consenso en si debe o no usarse para tal fin (31-34).

Neuroprotección Fetal

La parálisis cerebral se define como “un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causa limitación de la actividad, atribuidos a trastornos no progresivos que ocurren durante el desarrollo cerebral fetal o infantil”. Los trastornos motores de la parálisis cerebral pueden estar acompañados por alteraciones de sensación, percepción, de la cognición, comunicación y comportamiento, así como por epilepsia y por problemas musculoesqueléticos secundarios (35). Esta enfermedad constituye la causa más frecuente de discapacidad motora infantil y tiene una prevalencia de 2 por cada 1,000 nacidos vivos. Los recién nacidos a término (mayor de 37 semanas) representan más de la mitad de los casos de parálisis cerebral ya que la tasa de nacimientos en este grupo es mayor, sin embargo el principal factor de riesgo es la prematuridad extrema (menor de 32 semanas) (36,37).

En el año 1995, se documentó por primera vez la relación entre la exposición fetal de sulfato de magnesio con la reducción del riesgo de presentar parálisis cerebral (38). Desde entonces se ha realizado variedad de ensayos clínicos intentando mostrar el beneficio del sulfato de magnesio en la prevención de parálisis cerebral (39-43). Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Un estudio reciente (44) ha descrito cambios en el ultrasonido de niños



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Figura 3. Regímenes de sulfato de magnesio para el manejo de preeclampsia y eclampsia. **IV:** Intravenoso, **IM:** intramuscular, **Di:** dosis inicial, **Dm:** dosis de mantenimiento.

prematuros, encontrando disminución en el riesgo de desarrollar ecodensidades y ecolucencias, características frecuentes en caso de daño cerebral.

Algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis han mostrado que efectivamente el sulfato de magnesio actúa como factor neuroprotector del recién nacido prematuro (45-47), pero aún existen dudas sobre si este podría tener un factor neuroprotector en recién nacidos a término (37). Igualmente, según algunos estudios, la terapia en este caso ha mostrado ser costo-efectiva (48, 49).

Otros autores encontraron que la duración desde menos de 12 horas hasta más de 18 horas de tratamiento no se relaciona con un mayor riesgo de muerte o parálisis cerebral (50). Sin embargo, hacen falta estudios que determinen cuál tiempo de tratamiento es el ideal y los regímenes que deben usarse con el fin de evitar efectos indeseables en el recién nacido.

El mecanismo por el cual el sulfato de magnesio ejerce su acción neuroprotectora no es claro. Una hipótesis es que aumenta el flujo sanguíneo cerebral y sistémico por mecanismos ya mencionados anteriormente. Sin embargo, algunos estudios de imagen han puesto en duda esta hipótesis (51, 52). Otra hipótesis es que el sulfato de magnesio aumenta la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual tiene un efecto inhibitorio en los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDAr) previniendo el daño neuronal (53).

Conclusiones

Las principales propiedades farmacológicas del sulfato de magnesio están dadas por su antagonismo natural con el calcio, representando un papel importante en múltiples mecanismos celulares tanto extra como intracelularmente a nivel de músculo liso, sistema nervioso, entre otros.

Las sales de magnesio en general presentan poca absorción por vía oral. Es por eso que su uso es principalmente parenteral, siendo el sulfato de magnesio la única preparación de este tipo.

Se puede considerar al sulfato de magnesio un medicamento seguro siempre y cuando se administre cuidadosamente y con adecuada vigilancia. Por lo general sus efectos adversos aparecen después de alcanzar concentraciones plasmáticas mayores de 10 mEq/l, siendo la primera manifestación la ausencia de reflejo patelar.

La evidencia encontrada en la literatura sugiere que el sulfato de magnesio puede ser usado para el manejo de la preeclampsia y prevención de la eclampsia, obteniendo mejores resultados si es aplicado en algunos de los regímenes mencionados anteriormente. Sus posibles efectos adversos no deben influenciar la no administración del medicamento, si se realiza un monitoreo adecuado de

los niveles séricos y se dispone del antídoto (Gluconato de calcio) los desenlaces negativos llegan a ser casi nulos.

Los estudios muestran que el sulfato de magnesio es útil en la prevención de la parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino. Sin embargo, hacen falta estudios que aclaren cuál es el régimen, tiempo de administración y condiciones en las que debe usarse. Además, si dicho uso profiláctico es aplicable en embarazos a término que es el grupo etario con mayor prevalencia de parálisis cerebral.

Finalmente, la evidencia que sustenta el uso del sulfato de magnesio como agente tocolítico en el trabajo de parto prematuro es inconclusa, o no significativa y existe discrepancia sobre si debe usarse en este campo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Referencias

1. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.
2. Alfaro de la Vega G, Castelazo Ayala L, Fernández Doblado R. Assessment of current procedures in the treatment of preeclampsia. *Rev Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(7):371-97.
3. Greene MF. Magnesium Sulfate for Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2003;348(4):275-6.
4. Keirse MJNC. The history of tocolysis. *BJOG*. 2003;110(20):94-7.
5. Hunter LA, Gibbins KJ. Magnesium sulfate: past, present, and future. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(6):566-74.
6. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-90.
7. Food and Drug Administration. FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies. FDA Drug Safety Communication. FDA; 2013 [acceso 9 de septiembre de 2015]. Disponible en : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>
8. Magnesium sulfate use in obstetrics. Committee Opinion No. 652. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e52-3.
9. Rojas-Higuera R, Londoño-Cardona JG, Arango-Gómez F. Clinical practice in looking after breastfeeding women and the new-born in some hospitals in Bogota, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006;8(3):223-34.
10. Zuleta-Tobón JJ, Pandales-Pérez H, Sánchez S, Vélez-Álvarez GA, Velásquez-Penagos JA. Errors in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy and their impact on maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet Ireland*; 2013;121(1):78-81.
11. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección

- temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio. Guía No. 11-15. Bogotá, Colombia: 2013.
12. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2014;22(4):182–92.
 13. Romani,AMP. Magnesium in health and disease. *Metal ions in life sciences*. 2013 p.49–79.
 14. Houillier P. Mechanisms and regulation of renal magnesium transport. *Annu Rev Physiol* 2014;76: 411–30.
 15. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, et al. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG* 2016;123(3):356–66.
 16. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:34.
 17. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007;114(3):300–9.
 18. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(9):CD002960. Doi: 10.1002/14651858.CD002960
 19. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(12):CD000127. Doi: 10.1002/14651858.CD000127
 20. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(10):CD000128. Doi: 10.1002/14651858.CD000128
 21. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(11): CD000025. Doi: 10.1002/14651858.CD000025
 22. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(6):831–42.
 23. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre - eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007388. DOI: 10.1002/14651858.CD007388
 24. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345(6198):760–5.
 25. Kawagoe Y, Sameshima H, Ikenoue T, Yasuhi I, Kawarabayashi T. Magnesium sulfate as a second-line tocolytic agent for preterm labor: a randomized controlled trial in Kyushu Island. *J Pregnancy* 2011; 6. Doi:10.1155/2011/965060
 26. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin ML, Chitkara U, et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):61–7.
 27. Klausner CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern neonatal Med* 2014;27(8):801–6.
 28. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):134.e1–20.
 29. Tang YY, Du Y, Ni J, Ma YS, Lin XM, Zhou J. Relaxant effects of metoclopramide and magnesium sulfate on isolated pregnant myometrium: an in vitro study. *Int J Obstet Anesth* 2014;23(2):131–7.
 30. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
 31. Hösl I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O. Tocolysis for preterm labor: expert opinion. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(4):903–9.
 32. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane database Syst Rev* 2014;(8).
 33. Nijman TAJ, van Vliet EOG, Koullali B, Mol BW, Oudijk MA. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):121–8.
 34. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol* 2016;33(3):229–35.
 35. Rethlefsen SA, Ryan DD, Kay RM. Classification systems in cerebral palsy. *Orthop Clin North Am* 2010;41(4):457–67.
 36. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA)--study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:91.
 37. Nguyen T-MN, Crowther CA, Wilkinson D, Bain E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane database Syst Rev* 2013;(2). CD009395. Doi: 10.1002/14651858.CD009395
 38. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 2010;95(2):263–9.
 39. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1111–8.
 40. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(20):2669–76.
 41. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114(3):310–8.
 42. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med* 2008;359(9):895–905.
 43. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114(3):289–99.
 44. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, DiPietro M, Seibert J, Rouse DJ, et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *J Pediatr* 2015; 167(4):834–839.
 45. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):354–64.
 46. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse

- D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane database Syst Rev* 2009;(1). Doi: 10.1002/14651858
47. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6):595–609.
 48. Cahill AG, Odibo AO, Stout MJ, Grobman WA, Macones GA, Caughey AB. Magnesium sulfate therapy for the prevention of cerebral palsy in preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):542.e1-7.
 49. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:527.
 50. McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, Palatnik A, Stamilio DM. Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):749–55.
 51. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):21–5.
 52. Paradisis M, Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery-neonatal cardiovascular effects. *J Perinatol* 2012;32(9):665–70.
 53. Bachnas MA, Mose JC, Effendi JS, Andonotopo W. Influence of antenatal magnesium sulfate application on cord blood levels of brain-derived neurotrophic factor in premature infants. *J Perinat Med* 2014;42(1):129–34.