

Intoxicación con Sulfato de Magnesio en Preeclampsia y Eclampsia

Intoxication with Magnesium Sulfate in Pre-eclampsia and Eclampsia

David Esteban Godoy Vazquez¹[0009-0003-3924-722X¹], Lauro Mejía Campoverde²[0009-0002-2449-9363²]

^{1,2} Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Carrera de Medicina.
Dirección Av. 12 de abril y Av. Loja. Cuenca. Ecuador

¹degodoyv07@est.ucacue.edu.ec ²imejia@ucacue.edu.ec

Salud ConCiencia
ISSN: 2953-5247

Recibido: 2023-08-15

Revisado: 2023-08-22 al 2023-09-11

Corregido: 2023-09-25

Aceptado: 2023-10-03

Publicado: 2023-10-10



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen.

Introducción: Preeclampsia, trastorno vascular sistémico irreversible, progresivo, caracterizado por hipertensión y proteinuria, inducida por el embarazo. Se desarrolla después de 20 semanas, en entre 3 % y 10 % de las gestantes. Eclampsia, complicación debida a una preeclampsia incorrecta o no tratada. Produce convulsiones tónico-clónicas al final del embarazo o después del parto.

Objetivo: describir la intoxicación con MgSO₄ en preeclampsia y eclampsia mediante una revisión bibliográfica.

Desarrollo: Se encontraron 107 artículos, procedentes de Pubmed 71, 19 de Science direct, 10 de Google académico, 7 de Scielo. Se descartaron 24 por duplicado, 11 por parcialmente relevantes, 18 por cribado de título o abstract, 7 por revisión del texto completo. Después de eliminar 8 por incumplir criterios acordados quedó un total de 17 artículos para analizar.

Conclusiones: La intoxicación por magnesio constituye un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad materna y perinatal. Los síntomas de intoxicación son enrojecimiento, debilidad muscular, náuseas, paro respiratorio y cardíaco. Las complicaciones de intoxicación son hiporeflexia, temblores, bradicardia, y debilidad muscular. Los síntomas neonatales de intoxicación son bradicardia, hipotonía, hipoglicemia y la necesidad de ventilación mecánica no invasiva.

Palabras Clave: Sulfato de Magnesio, Preeclampsia, Eclampsia

Abstract:

Introduction: Pre-eclampsia, an irreversible, progressive systemic vascular disorder characterized by hypertension and proteinuria, induced by pregnancy. It develops after 20 weeks, in between 3% and 10% of pregnant woman. Eclampsia, complication due to incorrect or untreated pre-eclampsia. It produces tonic-clonic seizures at the end of pregnancy or after childbirth.

Objective: to describe MgSO₄ poisoning in pre-eclampsia and eclampsia through a literature review.

Development: 107 articles were found, coming from Pubmed 71, 19 from Science direct, 10 from Google academic, 7 from Scielo, 24 were discarded as duplicates, 11 as partially relevant, 18 by title or abstract screening, and 7 by review of the full text. After eliminating 8 for failing to meet agreed criteria, a total of 17 articles remained to be analyzed.

Conclusions: Magnesium poisoning constitutes a greater risk of maternal and perinatal mortality and morbidity. Symptoms of poisoning are redness, muscles weakness, nausea, respiratory and cardiac arrest. Complications of poisoning are hyporeflexia, tremors, bradycardia, and muscle weakness. Neonatal symptoms of poisoning are bradycardia, hypotonia, hypoglycemia, and the need for noninvasive mechanical ventilation.

Keywords: Magnesium Sulfate, Pre-eclampsia, Eclampsia

Cómo citar:

Godoy Vazquez DE, Mejía Campoverde L. Intoxicación con Sulfato de Magnesio en Preeclampsia y Eclampsia. Salud ConCienc. [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado 10 de octubre de 2023];2(2):e28. Disponible en: <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e28>

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno vascular sistémico irreversible y progresivo caracterizado por hipertensión y proteinuria inducida por el embarazo que se desarrolla clínicamente después de las 20 semanas de gestación y afecta del 3 % al 10 % de las mujeres embarazadas (1). Según Moreira, en Ecuador, la preeclampsia es la principal causa de morbilidad perinatal; ocurre en el 8,3% de los embarazos y constituyen el 14% de la muestra infantil (2).

Un diagnóstico de Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo (EHE) y la subsiguiente prevención de la eclampsia llevó al manejo hospitalario posterior enfatizando la administración sistémica de sulfato de magnesio (MgSO_4), en pacientes hipertensos, para evitar que la preeclampsia progrese a eclampsia al producirse convulsiones, un compuesto utilizado como un eficaz anticonvulsivo y agente de reemplazo de electrolitos (3). Este fármaco actúa bloqueando la transmisión neuromuscular al reducir la acetilcolina que se libera por la misma cuando se da un impulso motor (4).

Normalmente en las gestantes se observa que los valores de magnesio se reducen en la segunda mitad del embarazo y vuelven a su valor normal al momento del parto (5). Es por eso que el uso del MgSO_4 es indispensable para el manejo de las alteraciones que afectan al bienestar materno y neonatal (6).

La bibliografía presentada por Renzo et al, en el 2017 demuestra que el MgSO_4 tiene un efecto protector en la disfunción motora, pero al administrar en dosis altas y producir intoxicaciones pueden observarse efectos secundarios (7). Se ha documentado que este fármaco tiene efectos depresivos en el SNC, presentando los pacientes manifestaciones como hipotensión, bradicardia, taquicardia, depresión respiratoria y oliguria; para una explicación simple, estos son síntomas no deseados reacciones se conocerán como un efecto secundario asociado al tratamiento con MgSO_4 (8).

Cuando se da un caso de intoxicación, la mayoría de veces, según las últimas revisiones, es por manipulación inadecuada de las soluciones (9). Además, se debe tener cuidado en pacientes con problemas en su función renal. Algunos estudios sugieren la administración de la mitad de la dosis mientras otros contraindican el uso de este fármaco; todo depende del valor de creatinina en sangre (11).

La preeclampsia, la eclampsia. son causas de morbilidad y mortalidad en pacientes gestantes: Las complicaciones afectan tanto a las madres como en los recién nacidos. Se calcula que compromete entre un 2% al 8% de los embarazos en todo el mundo, pero representa casi el 26% de las muertes maternas en América Latina y el Caribe, así como el 9% de las muertes maternas en África y Asia. Aunque la mortalidad materna es mucho más baja en los países de ingresos altos que en los países en desarrollo, el 16% de las muertes maternas están relacionadas con trastornos hipertensivos (8).

Las preocupaciones en torno a posibles resultados adversos en fetos o recién nacidos después de la exposición al MgSO_4 prenatal surgieron hace más de 50 años, sin embargo, actualmente persiste la incertidumbre (12). Si bien las consecuencias clínicas de la Hipermagnesemia, relacionadas con el aumento de las concentraciones séricas, son bien conocidas y documentadas como letargo, somnolencia, enrojecimiento, náuseas, vómitos, debilidad muscular, pérdida de reflejos tendinosos profundos,

hipotensión, apnea, coma, paro cardíaco y , en última instancia, la muerte, no está claro si los recién nacidos corren riesgo de sufrir resultados adversos después de la exposición a ese fármaco prenatal (13).

Debido a la alta prevalencia de trastornos hipertensivos y por la alta morbilidad fetal y materna, el uso del $MgSO_4$ está muy extendido en los distintos niveles de atención de la salud en Ecuador (14). Por esto, el objetivo general de esta revisión bibliográfica consistió en describir la intoxicación con $MgSO_4$ en preeclampsia y eclampsia, para lo cual se cumplieron los siguientes objetivos específicos: detallar la sintomatología y complicaciones maternas ocasionadas por dicha intoxicación; estudiar la sintomatología y complicaciones neonatales ocasionadas por dicha causa y finalmente se identificaron las dosis que causan intoxicación, todo esto mediante una exhaustiva revisión bibliográfica

Los principales beneficiarios de los resultados de esta revisión serán los profesionales de la salud, en tanto la información de este documento se extrajo de artículos afines con evidencia de alta calidad. Tales resultados contribuirán a enriquecer la información disponible en cuanto a la aplicación e idoneidad del $MgSO_4$.

1.2 Antecedentes

Las EHE se refieren a una serie de complicaciones caracterizadas por hipertensión arterial, dependiendo del momento de su aparición, pueden clasificarse como hipertensión crónica, si se presentan antes del embarazo, hasta la semana 20 de gestación o persisten (15). El uso de $MgSO_4$ como anticonvulsivo de primera línea en el tratamiento de la eclampsia es fundamental para evitar la muerte y la morbilidad asociadas con esta enfermedad. Tiene efectos antihipertensivos y antineuroinflamatorios, también reduce la expresión de acuaporina AQ4, protege el cerebro del edema vasogénico y reduce los neuroestimulantes del glutamato (16).

Los datos de varios estudios muestran que aproximadamente del 4% al 16% de las mujeres embarazadas consumen entre 28 y 52g de $MgSO_4$ en el parto, con duración dependiente del tiempo de trabajo de parto y de los valores de creatinina sérica, y se ha demostrado que tiene varios efectos secundarios en la madre y el feto de sobredosis previa que en última instancia conducen a un paro respiratorio materno que conduce a la muerte materna (15). Del mismo modo, aunque la toxicidad es poco común con estos dispositivos, en el caso clínico se demostró un deterioro progresivo de la función renal hasta el punto de requerir atención de apoyo y un control clínico adecuado durante la dosificación (17).

1.3 Fundamento Teórico

Trastornos Hipertensivos: constituyen una de las complicaciones más comunes del embarazo y el puerperio, representan una gran proporción de morbilidad y mortalidad, son de origen desconocido y multisistémico, y se caracterizan por anomalías placentarias con hipoxia placentaria, función endotelial materna anormal (17).

Hipertensión crónica: definida como presión arterial sistólica igual o superior a 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica igual o superior a 90 mm Hg que se presenta antes de la concepción a las veinte semanas

de gestación, si se mantiene, este valor también pertenece a este para el grupo. Doce semanas después del nacimiento sin proteinuria (18).

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida: lo señalado anteriormente, sumado a preeclampsia (17).

Hipertensión gestacional: se define como la presión arterial sistólica igual a o superior a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg que se presenta después de la semana 20 de embarazo, incluso sin proteinuria (19).

Preeclampsia: es un trastorno progresivo multisistémico caracterizado por hipertensión con o sin proteinuria que se presenta luego de las 20 semanas de gestación o en el posparto (20). La clínica de las pacientes puede incluir insuficiencia renal, hepática, edema pulmonar, dolor abdominal, y pueden tener complicaciones como la epilepsia, ACV, insuficiencia renal, CID, muerte fetal intrauterina y muerte materna que puede darse como resultado de la insuficiencia placentaria que esta ocasiona (8).

Existen varios subtipos de preeclampsia, pero todas conducen a la morbilidad materno fetal (21). Las más comunes son las de inicio temprano que es antes de las 34 semanas de gestación y las de inicio tardío, después de las 34 semanas, la primera tiene etiología placentaria más grave por lo que va a tener peores resultados tanto para la madre como para el feto (22). Es por esto, que los autores dicen que las dos clases tienen fenotipos diferentes, etiologías diferentes por lo tanto fisiopatologías diferentes (23).

Los factores sociales influyen en la preeclampsia, que causa el 27% de las muertes maternas, y es importante aumentar la conciencia de las mujeres sobre la necesidad de atención de emergencia en casos de complicaciones durante el parto para garantizar una intervención médica oportuna, eficaz, y aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento, por lo que es necesario que la sociedad en su conjunto reconozca estos signos, elabore, planes de emergencia e incluya el transporte al hospital porque cada vez es más difícil reducir el riesgo de muerte en caso de complicaciones (19).

Incidencia: en una revisión sistemática, el 4,6 por ciento (IC 95%: 2,7-8,2) de los embarazos en todo el mundo se complicaron con preeclampsia (24). Las variaciones en la incidencia reflejan, al menos en parte, diferencias en la distribución de la edad materna y la proporción de pacientes embarazadas nulíparas en la población (25). La incidencia está aumentando, probablemente relacionada con el aumento a nivel poblacional de los factores de riesgo de la enfermedad (26). La preeclampsia de aparición tardía (≥ 34 semanas de gestación) es más común que la preeclampsia de aparición temprana (< 34 semanas de gestación): incidencia del 2,7 frente al 0,3 por ciento, respectivamente, en un estudio poblacional (27).

Presentación clínica: un tercio de las pacientes son nulíparas, también se presenta en pacientes con sobrepeso, o con preeclampsia en embarazos anteriores o hipertensión crónica, embarazos múltiples y diabetes gestacional (28). Casi el 85% de pacientes con preeclampsia presenta hipertensión arterial y proteinuria a las 34 semanas o en el parto (29). Y el 10% de pacientes desarrollo estos síntomas antes de las 34 semanas, y el 5% presentó en el posparto (30).

Eclampsia

Esta patología es la complicación más común debido a una preeclampsia incorrecta o no tratada, se caracteriza por convulsiones tónico-clónicas generalizadas similares a la epilepsia, cabe señalar que, a diferencia de ésta, la eclampsia no presenta relajación esfinteriana y también puede manifestarse como coma, las causas de las convulsiones incluyen vasoespasmo o hemorragia cerebral, isquemia, edema cerebral y encefalopatía hipertensiva. Esto suele ocurrir al final del embarazo o después del parto (17).

Existen síntomas premonitorios de eclampsia como la cefalea, fotofobia, alucinaciones visuales, escotomas, el dolor abdominal en epigastrio y la pérdida del conocimiento (18). Estas pacientes presentan factores de riesgo como preeclampsia, sobrepeso, desnutrición, problemas en el SNC, la edad materna también es un factor cuando las gestantes tienen más de 35 años o menos de 20 (19).

MgSO₄

El magnesio es el cuarto ion más abundante en el cuerpo humano, se encuentra principalmente en huesos, músculos y tejido nervioso, en el plasma y los glóbulos rojos contienen menos del 1% de la cantidad total de magnesio en el cuerpo, la ingesta diaria promedio de magnesio es de 350 mg para hombres y 280 mg para mujeres; la necesidad aumenta durante el embarazo y la lactancia (360-400 mg/día) (8).

Es un fármaco utilizado en diversos campos, pero según las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda en el ámbito médico, principalmente en ginecología, y debe ser la primera opción de tratamiento, además, se ha demostrado que tiene un efecto positivo, sobre todo a nivel neurológico de los bebés prematuros (16). Los signos y síntomas que pueden producirse por el uso de altas concentraciones de este medicamento son (31): hiporreflexia y/o pérdida de reflejos, depresión respiratoria, alteraciones cardíacas y paro cardiopulmonar.

Las indicaciones del MgSO₄ no están exentas de efectos secundarios graves, aunque la morbilidad es baja. El riesgo del tratamiento es cuestionable y debe ser monitorizado, lo que aumenta la carga de trabajo y la duración de la hospitalización. Se desconoce el rango terapéutico óptimo del magnesio y las concentraciones séricas reportadas en la literatura pueden considerarse ambiguas (32). Es el fármaco de elección para el tratamiento de trastornos hipertensivos en el embarazo, especialmente en la eclampsia porque tiene mayor efectividad que otros anticonvulsivantes (33).

El magnesio también es un antagonista del calcio y un relajante del músculo liso, por lo tanto, puede afectar al endotelio cerebral que forma la barrera hematoencefálica (34). La reducción del calcio intracelular puede limitar el transporte paracelular de contenidos vasculares, como iones y proteínas, disminuyendo efectivamente los factores que promueven el edema cerebral y la actividad convulsiva (35). Esta actividad antagonista ha llevado a la creencia de que reduce la presión arterial sistémica, pero no ha sido respaldado por pruebas de ensayos aleatorios (36), por lo tanto no parece ser un fármaco antihipertensivo eficaz (37).

Los graves efectos adversos del MgSO₄, como depresión respiratoria y paro respiratorio o cardíaco, se deben a su acción como relajante del músculo liso. Este efecto sigue una respuesta a la dosis: los reflejos tendinosos profundos se pierden con un nivel sérico de magnesio de 10 mEq/L; la depresión respiratoria comienza con 15 mEq/L; y el paro cardíaco es un riesgo superior a 15 mEq/L (35). La relación dosis-

respuesta significa que un seguimiento clínico cuidadoso, con una acción inmediata para suspender o reducir el MgSO₄, minimizará los efectos adversos graves.

Como el magnesio se excreta por los riñones, las mujeres con función renal alterada pueden acumular magnesio y, por lo tanto, correr el riesgo de sufrir efectos adversos graves si no se reduce o suspende la dosis cuando desaparecen los reflejos tendinosos. Monitorización clínica de los reflejos tendinosos (38).

2. DESARROLLO

Se realizó la búsqueda de artículos científicos en base a las palabras clave mencionadas anteriormente, en donde se encontraron 107 artículos, que procedían de Pubmed 71, 19 de Science direct, 10 de Google académico, 7 de Scielo. De este proceso se procedió a una lectura en donde se excluyeron 24 por duplicado, 11 por parcialmente relevantes, 18 por cribado de título o abstract, 7 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 8 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 17 artículos que se analizaron.

Los estudios seleccionados se escogieron de acuerdo a su pertinencia, relevancia, inclusión de los criterios antes mencionados, de todos ellos se seleccionó información destacada como el año de publicación, tipo de investigación, objetivo y resultados relevantes, las variables mencionadas se organizaron en un cuadro de contenidos.

El MgSO₄ prenatal se usa comúnmente en la práctica obstétrica, las revisiones sistemáticas realizadas por Duley 2010, y las guías de práctica clínica respaldan su uso cuando se administra para la neuroprotección materna en preeclampsia o eclampsia (39); y Doyle, 2009, respalda su uso para la neuroprotección del feto en mujeres con riesgo de parto prematuro (para la prevención de la parálisis cerebral) (40).

Aunque las preocupaciones en torno a posibles resultados adversos para fetos o recién nacidos después de la exposición al MgSO₄ prenatal surgieron hace más de 50 años, y la incertidumbre persiste (12). Si bien las consecuencias clínicas de la Hipermagnesemia, relacionadas con el aumento de las concentraciones séricas, son conocidas y están documentadas (como letargo, somnolencia, enrojecimiento, náuseas, vómitos, debilidad muscular, pérdida de reflejos tendinosos profundos, hipotensión, apnea, coma, paro cardíaco y, en última instancia, la muerte, no está claro si los recién nacidos corren riesgo de sufrir resultados adversos después de la exposición al MgSO₄ prenatal (41).

Chissell y Cols en 1994, reportaron un caso de intoxicación en un estudio donde se analizaron 9 pacientes a las que se les administró el fármaco (42). Coetzee et al, en su estudio realizado en 1998 analizó a 345 pacientes y encontraron 3 casos en los que se había dado intoxicación. Díaz Gomez, en su estudio en el 2004, reporta dos casos en la maternidad Hospital del Salvador entre 1980 y 2003 que sufrieron de intoxicación por MgSO₄, donde la una tenía preeclampsia y la otra eclampsia (15). Chissell et al, estudiaron 9 pacientes a las que se les administró MgSO₄ por presentar preeclampsia, y hubo 1 caso de intoxicación (42).

Duley habla sobre la toxicidad en pacientes con preeclampsia a las que se les administro MgSO_4 versus placebo y encontró que los reflejos tendinosos ausentes o reducidos y la depresión respiratoria se dio en el 1%, es decir muy poco frecuente en las que se les administro el fármaco y 0,5% en las que recibieron el placebo (RR 1,00; IC del 95%: 0,70 a 1,42) (39).

Síntomas y complicaciones maternas: en cuanto a la intoxicación con MgSO_4 , Duley, en su artículo sobre medicamentos para preeclampsia menciona que existen peligros asociados con el uso del mismo, y los efectos secundarios incluyen enrojecimiento, debilidad muscular y náuseas, también existen efectos adversos graves, como paro respiratorio y cardíaco, son raros, pero si ocurren, son potencialmente mortales (39).

En su estudio Duley comparó mujeres que se les administro MgSO_4 versus placebo, y encontró que las mujeres en ambos grupos de tratamiento informaron efectos secundarios (24% versus 5%), aunque el riesgo de cualquier efecto secundario fue mucho mayor para las que recibieron MgSO_4 (RR 5,26; IC del 95%: 4,59 a 6,03) en lugar de placebo o ningún anticonvulsivo, y el efecto secundario más común fue el enrojecimiento (20% versus 2%), seguido de náuseas y/o vómitos, dificultad para hablar, debilidad muscular, hipotensión, confusión y dolor de cabeza, también refiere que la depresión respiratoria u otros problemas respiratorios fueron poco frecuentes, hubo un mayor riesgo para las mujeres a las que se les asignó MgSO_4 (RR 1,98; IC del 95 %: 1,24 a 3,15) en lugar de placebo (39).

Crowther, en el 2003 menciona que si bien el MgSO_4 tiene un efecto tocolítico sobre el músculo uterino, este sería un efecto adverso potencial cuando se utiliza en mujeres con preeclampsia, ya que podría dar lugar a un aumento en cesárea, hemorragia posparto o retención de placenta (43). Nelson, en su estudio de casos y controles sugirieron por primera vez que la exposición al MgSO_4 durante el útero se asociaba con una reducción de la parálisis cerebral o de los niños con bajo peso al nacer (44); sien, embargo Mittendorf sugiere que puede haber un aumento en el riesgo de muerte pediátrica (45).

Ortiz, en 2021, realizó su investigación en el uso de sulfato de Magnesio en obstetricia, en donde encontró que los principales síntomas fueron la hipotensión e hiporreflexia; varios estudios realizados en gestantes con intoxicación con MgSO_4 reportan los principales síntomas y signos en las pacientes los cuales analizaremos a continuación (46).

Elsharkawy et al, en el 2018 en su estudio prospectivo, analizo 60 gestantes en las que encontró hipotensión en el 26%, hiporreflexia en el 26% y temblores en el 3%, con valor de $P < 0,01$ lo que nos indica que es estadísticamente significativo (47). Sachidananda et al., en el 2018 en su estudio retrospectivo, analizo 135 gestantes en las que encontró hipotensión en el 65% y bradicardia en el 12%, con valor de $P < 0,01$ lo que nos indica que es estadísticamente significativo (48).

Unwaha et al., en el 2020 en su estudio retrospectivo, analizo 80 gestantes en las que encontró hiporreflexia en el 52% y debilidad muscular en el 60%, con valor de $P < 0,01$ lo que nos indica que es estadísticamente significativo (49). Saha et al., en el 2017 en su estudio prospectivo, analizo 50 gestantes en las que encontró únicamente hiporreflexia en el 65% con valor de $P < 0,01$ lo que nos indica que es

estadísticamente significativo (50). Bouet et al., en el 2015 en su estudio prospectivo, analizo 119 gestantes en las que encontró hipotensión en el 11% e hiporreflexia en el 1,2%, con valor de $P 0,15$ lo que nos indica que no es estadísticamente significativo (51). Magee et al., en el 2019 en su estudio sistemático, analizo 4287 gestantes en las que encontró hiporreflexia en el 9,7% (52).

En cuanto a las complicaciones maternas sobre la intoxicación con $MgSO_4$ tenemos los siguiente hallazgos: Akbar et al, en el 2020 en su estudio retrospectivo, analizo 185 gestantes, encontró muerte materna en el 15%, edema pulmonar en el 25,5% y falla renal en el 7% de las pacientes, con un valor de $p < 0,01$ lo que significa es estadísticamente significativo (53). Pollock et al., en el 2020 en su estudio retrospectivo, analizo 170 gestantes, encontró edema pulmonar en el 5,5%, falla renal en el 4,7% y hemorragia posparto en el 1,6% de las pacientes, con un valor de $p < 0,01$ lo que significa es estadísticamente significativo (54).

Zhang, en el 2019 en su estudio retrospectivo, analizo 106 gestantes, encontró hemorragia posparto en el 13% de las pacientes (55). Unwaha et al, en el 2020 en su estudio retrospectivo, analizo 80 gestantes, encontró edema pulmonar en el 5% de las pacientes, ambos estudios con un valor de $p < 0,01$ lo que significa es estadísticamente significativo (49). Mahran et al, en el 2017 en su estudio retrospectivo, analizo 250 gestantes, encontró falla renal en el 7%, edema pulmonar en el 0,8% y hemorragia posparto en el 9,6% de las pacientes, con un valor de $p < 0,01$ de igual manera, estadísticamente significativo (56).

Pascoal et al, en el 2019 en su estudio retrospectivo, analizo 62 gestantes, encontró falla renal en el 3,4%, hemorragia posparto en el 6,9%, picos hipertensivos en el 90,9% y atonía uterina en el 3,2% de las pacientes (57). Y por último, Pergialiotis et al., en el 2020 en su estudio retrospectivo, analizo 41.190 gestantes, encontró atonía uterina en el 38% y hemorragia posparto en el 27% de las pacientes, con un valor de $p > 0,05$ lo que no tiene significancia estadística (58).

Lu indica en su estudio realizado en el 2000, que una atención cuidadosa a las pautas de monitoreo puede prevenir la toxicidad: los reflejos tendinosos profundos, la frecuencia respiratoria, la diuresis y las concentraciones séricas son las variables que se siguen con mayor frecuencia, teniendo en cuenta que, con una concentración terapéutica de magnesio sérico de 2 a 3,5 mmol/L, los reflejos tendinosos profundos pueden ser hipoactivos, pero permanecer presentes. Si hay reflejos tendinosos profundos, las concentraciones de magnesio rara vez son tóxicas. La producción de orina debe ser de al menos 100 ml/4 h. La oliguria puede indicar un deterioro de la función renal y puede causar toxicidad por magnesio, porque el magnesio se excreta predominantemente en la orina (59).

Monif menciona que otro efecto adverso materno menos común pero grave es la hipocalcemia (60). Aunque Einsenbud reconoce que generalmente son leves, los niveles de calcio sérico de < 7 mg/dl no son raros y pueden provocar convulsiones maternas, pero concluye que aún no se ha estudiado bien si se debe tratar la hipocalcemia y en qué nivel tratarla (61).

Síntomas y complicaciones fetales: estas ocurren porque el magnesio atraviesa la barrera placentaria y el feto está expuesto a los efectos tanto beneficiosos como perjudiciales según sea el caso

(59). Lipsitz e English, observaron en un estudio donde evaluaron fetos y en el cual las gestantes fueron tratadas con MgSO_4 intravenoso que presentaban depresión respiratoria e hiporreflexia (62). Stone y Pritchard, presentaron posteriormente extensas observaciones realizadas en el Parkland Memorial Hospital que no respaldaban la afirmación de Lipsitz y English de que la terapia con magnesio comúnmente conduce a depresión respiratoria neonatal (63).

En un estudio epidemiológico retrospectivo, Nelson y Grether informaron que la administración prenatal MgSO_4 reduce el riesgo de parálisis cerebral en fetos de muy bajo peso al nacer (44). Sin embargo, trabajos epidemiológicos adicionales produjeron resultados contradictorios, ya que la mayoría de los estudios no encontraron ningún efecto cerebroprotector (64).

En un ensayo clínico realizado por Mittendorf, el análisis provisional mostró que la administración de MgSO_4 a madres que presentan parto prematuro puede ocasionar un aumento en la tasa de mortalidad neonatal (45). Cualesquiera que sean los verdaderos efectos para estos bebés prematuros con bajo peso al nacer, también es necesario estar seguros acerca de la Efectos a corto y largo plazo de la exposición *intrauterina* al MgSO_4 en bebés a término (38).

Shepherd, en su revisión sistemática acerca de los resultados adversos del MgSO_4 menciona que estos incluyeron muerte neonatal y morbilidad intestinal en recién nacidos muy prematuros con exposición para neuroprotección fetal, conducto arterioso permeable en recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al nacer con exposición para preeclampsia o tócolisis, y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos en recién nacidos a término con exposición para preeclampsia y eclampsia (65).

Una revisión sistemática adicional, realizada por Nensi, 2014, evaluó los efectos del MgSO_4 prenatal específicamente sobre los parámetros de la frecuencia cardíaca fetal, encontrando un pequeño efecto negativo sobre la frecuencia, la variabilidad y el patrón de aceleración (66).

Una revisión Cochrane realizada por Crowther en el 2014, que evaluó el MgSO_4 para la tócolisis demostró un riesgo límite mayor de muerte fetal, neonatal o infantil con MgSO_4 prenatal (67). Además, en una reciente revisión narrativa, Garg, evaluó si el MgSO_4 prenatal es beneficioso o perjudicial en recién nacidos y prematuros, sugirió que la evidencia actual apoya el papel neuroprotector del MgSO_4 prenatal para recién nacidos prematuros y que, si bien los efectos son controvertidos, existe un alto índice de sospecha de complicaciones gastrointestinales en prematuros extremos, particularmente, y se recomienda su uso antes de las 26 semanas de gestación (68).

Saha et al., en el 2017 en su estudio prospectivo, analizó 50 neonatos, encontró hipotonía en el 20%, bradicardia en el 25% y muerte fetal en el 5%, con un valor de $p < 0,01$ lo que significa es estadísticamente significativo (50). Belden et al., en el 2017 en su estudio retrospectivo, analizó 450 neonatos, encontró hipotonía en el 25%, con un valor de $p < 0,01$ (69). Das et al., en el 2015 en su estudio retrospectivo, analizó 109 neonatos, encontró hipotonía en el 85% y bradicardia en el 78% con un valor de $p < 0,01$ (70).

Yada et al., en 2020, en su estudio retrospectivo, analizaron 4662 neonatos. Encontraron hipoglicemia en el 32%, con un valor de $p < 0,01$ (71). Ambadkar et al., en 2017, en su estudio prospectivo,

analizaron 60 neonatos y encontraron hipotonía en el 11,7% y bradicardia en el 10% con un valor de $p < 0,01$ (72).

Bozkurt et al., en 2016, en su estudio retrospectivo, analizaron 387 neonatos. Encontraron bradicardia en el 64%, hipoglicemia en el 12% y ventilación mecánica no invasiva en el 45%, con un valor de $p < 0,01$ (73), y por último, Easterling et al. en su estudio transversal, analizaron 200 neonatos, encontró bradicardia en el 1,9%, muerte neonatal en el 1,9% y ventilación mecánica no invasiva en el 2,8%, con un valor de $p < 0,01$, todos los estudios con significancia estadística (74).

Dosis posibles de intoxicación: Sibai, en su estudio sobre el $MgSO_4$ asegura que las dosis adecuadas de este fármaco no son concluyentes en pacientes que presenten función renal normal porque este va a ser eliminado por los mismos (75); en pacientes con enfermedad renal no va a ser la misma excreción por los riñones, y esta va a depender del valor de la creatinina, es por esto que en pacientes con función renal normal la eliminación del fármaco va a ser 100% en las primeras 8 horas y en pacientes con función renal alterada va a ser solo del 10% (76).

De igual manera Randall refiere que las manifestaciones clínicas de toxicidad en pacientes con enfermedad renal van a aparecer con dosis bajas del fármaco y pueden producir alteraciones en el electroencefalograma, depresión en el sistema nervioso central, coma y paro cardíaco (76). Zumkley et al, manifiestan que al administrar 12g de este fármaco en gestantes con enfermedad renal, puede producir alteración de la conciencia, tetraparesia, arreflexia y coma, y llega a la conclusión que en estos pacientes el magnesio puede conducir muy rápidamente a la intoxicación (77).

Lu en su revisión del 2000 en donde estudia los principios farmacocinéticos del $MgSO_4$ en eclampsia y preeclampsia, indica que el efecto clínico y la toxicidad de este pueden vincularse a su concentración en plasma, sugiere que una concentración de 1,8 a 3,0 mmol/L para el tratamiento de las convulsiones eclámpicas. La toxicidad materna es rara cuando se administra y controla cuidadosamente.

El primer signo de intoxicación en la gestante es la pérdida del reflejo rotuliano en concentraciones entre 3,5 y 5 mmol/L, y en concentraciones entre 5 y 6,5 mmol/L se da la parálisis respiratoria y cuando los valores son mayores a 7,5 mmol/L existen alteraciones en la conducción cardíaca, y ya se puede esperar una parada cardíaca con niveles superiores a 12,5 mmol/L, por lo que una atención cuidadosa a las pautas de monitoreo puede prevenir la toxicidad (59).

Pérez Rojas en su estudio acerca de la preeclampsia menciona que el principal signo de intoxicación es la hiporreflexia que se observa con niveles entre 8,5mg/dl -12 mg/dl del fármaco, en donde existe además abolición del reflejo patelar, y en el caso de la hipotensión se observa en valores mayores a 18mg/dl (78).

4. CONCLUSIONES

La intoxicación por magnesio se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad materna y perinatal.

Los síntomas maternos de intoxicación son enrojecimiento, debilidad muscular, náuseas, paro respiratorio y cardíaco.

Las complicaciones maternas de intoxicación son hiporeflexia, temblores, bradicardia, y debilidad muscular.

Los síntomas neonatales de intoxicación son bradicardia, hipotonía, hipoglicemia, y el uso de ventilación mecánica no invasiva.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

	Godoy D.	Mejía L.
Participar activamente en:		
Conceptualización	X	X
Análisis formal	X	X
Adquisición de fondos	X	X
Investigación	X	X
Metodología	X	X
Administración del proyecto	X	X
Recursos	X	X
Redacción –borrador original	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X
La discusión de los resultados	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor Jonatan Calderon, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2016;11(6):1102-13.
2. Moreira M, Montes R. Incidencia y severidad de la preeclampsia en el Ecuador. Domino Las Cienc. 2022;8(1):876-84.
3. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2014 [citado 25 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/138405>
4. Lacunza R, Santis F. MgSO₄ y el cerebro en la preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):235-40.
5. Rodríguez P, Beltrán M. Aproximación a la farmacología del MgSO₄ desde la perspectiva obstétrica. MedUNAB. 2016;19(1):25-32.
6. Arcos H, González P, Corona R. Niveles de magnesio sérico en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva manejadas con MgSO₄. Acta Médica Grupo Angeles. 2020;18(2):172-6.
7. Amaral L, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of

- Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61.
8. Ministerio de Salud Pública. Trastornos hipertensivos del Embarazo. Guía de Práctica Clínica (GPC). Ecuador: Ministerio de Slud Pública; 2016 p. 81. (Dirección Nacional de Normatización). Report No.: 2ed.
 9. Swartjes J, Schutte M, Bleker O. Management of eclampsia: cardiopulmonary arrest resulting from magnesium sulfate overdose. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47(1):73-5.
 10. Hernandez C, Cunningham F. Eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(3):460-6.
 11. Pritchard J, Pritchard S. Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;123(5):543-52.
 12. Hutchinson H, Nichols M, Kuhn C, Vasicka A. Effects of magnesium sulfate on uterine contractility, intrauterine fetus, and infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1964;88:747-58.
 13. VanLaecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg.* 2019;74(1):41-7.
 14. Dijk M, Díaz C, Zuñiga P, Gordillo R, Gutiérrez M, García S. Use of magnesium sulfate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia in Mexico. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2013;121(2):110-4.
 15. Díaz C, López L, Forcelledo L, García E, Escudero D. Intoxicación por magnesio, fallo multiorgánico y colitis isquémica secundaria a ingesta crónica de un producto de parafarmacia. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(6):404-6.
 16. Rojas L, Villagómez M, Rojas A, Rojas A, Rojas L, Villagómez M, et al. Preeclampsia eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Rev Eugenio Espejo.* 2019;13(2):79-91.
 17. Pinheiro D, Feitosa L, Araujo E, Carvalho F. Gestational Outcomes in Patients with Severe Maternal Morbidity Caused by Hypertensive Syndromes. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* 2020;42(2):74-80.
 18. Mendoza M, Moreno L, Becerra C, Díaz L, Mendoza M, Moreno L, et al. Desenlaces materno-fetales de los embarazos con trastornos hipertensivos: Un estudio transversal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(1):14-23.
 19. Edroso P, González R, Valdivia M, Sánchez C, Edroso P, González R, et al. Preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83(3):277-82.
 20. Agust P. UpToDate. 2023 [citado 25 de agosto de 2023]. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis - UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
 21. Roberts J, Rich-Edwards J, McElrath T, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2021;77(5):1430-41.
 22. Lisonkova S, Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12.
 23. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-28.
 24. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
 25. Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403.
 26. Wallis A, Saftlas A, Hsia J, Atrash H. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008;21(5):521-6.
 27. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771-81.
 28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical

- risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
29. Cunningham F, Lindheimer M. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326(14):927-32.
 30. Yancey L, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med*. 2011;40(4):380-4.
 31. Suárez J, Veitía M, Gutierrez M, Milián I, López A, Machado F. Condiciones maternas y resultados perinatales en gestantes con riesgo de preeclampsia - eclampsia. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2017;43(1):0-0.
 32. Acosta Y, Bosch C, López R, Rodríguez O, Rodríguez D. Preeclampsia y eclampsia en el periodo grávido y puerperal de pacientes ingresadas en cuidados intensivos. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2017;43(4):53-60.
 33. The Magpie Trial Follow Up Study Management Group, The Magpie Trial Follow Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial follow up study: outcome after discharge from hospital for women and children recruited to a trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia [ISRCTN86938761]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004;4(1):5.
 34. Gülmezoglu A, Duley L. Use of anticonvulsants in eclampsia and pre-eclampsia: survey of obstetricians in the United Kingdom and Republic of Ireland. *BMJ*. 1998;316(7136):975-6.
 35. Euser A, Cipolla M. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke*. 2009;40(4):1169-75.
 36. 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 Lond Engl*. 2002;359(9321):1877-90.
 37. Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002252.
 38. Duley L, Gülmezoglu A, Henderson D, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD000025.
 39. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2010 [citado 15 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000025.pub2>
 40. Doyle L, Crowther C, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2009 [citado 15 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004661.pub3>
 41. VanLaecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg*. 2019;74(1):41-7.
 42. Chissell S, Botha JH, Moodley J, McFadyen L. Intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in severe pre-eclampsia. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1994;84(9):607-10.
 43. Crowther C, Hiller J, Doyle L. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002
 44. Nelson K, Grether J. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95(2):263-9.
 45. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet Lond Engl*. 1997;350(9090):1517-8.
 46. Saltos E. Actualización en el uso de MgSO₄ en obstetricia. Revisión sistemática [Internet] [Revisión sistemática]. [Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e28>

<https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/36275/5/TESIS.pdf>

47. Elsharkawy R, Farahat T, Abdelhafez MS. Analgesic effect of adding magnesium sulfate to epidural levobupivacaine in patients with pre-eclampsia undergoing elective cesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(3):328-34.
48. Sachidananda R, Basavaraj K, Shaikh SI, Umesh G, Bhat T, Arpitha B. Comparison of Prophylactic Intravenous Magnesium Sulfate with Tramadol for Postspinal Shivering in Elective Cesarean Section: A Placebo Controlled Randomized Double-blind Pilot Study. *Anesth Essays Res*. 2018;12(1):130-4.
49. Unwaha EA, Bello FA, Bello OO, Oladokun A. Intravenous magnesium sulfate in the management of severe pre-eclampsia: A randomized study of 12-hour versus 24-hour maintenance dose. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):37-42.
50. Saha PK, Kaur J, Goel P, Kataria S, Tandon R, Saha L. Safety and efficacy of low dose intramuscular magnesium sulphate (MgSO₄) compared to intravenous regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1543-9.
51. Bouet PE, Brun S, Madar H, Baisson AL, Courtay V, Gascoin-Lachambre G, et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Sci Rep*. 2015;5:14732.
52. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2019;41(4):505-22.
53. Akbar MIA, Yoseph D, - A, Bachnas MA, Dachlan EG, Dekker GA, et al. Magnesium intoxication in women with preeclampsia with severe features treated with magnesium sulfate. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(3):221-7.
54. Pollock W, Peek MJ, Wang A, Li Z, Ellwood D, Homer CSE, et al. Eclampsia in Australia and New Zealand: A prospective population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(4):533-40.
55. Zhang J, Li J. Efficacy and safety of combination of magnesium sulfate, phentolamine and nifedipine in treatment of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3341-6.
56. Mahran A, Fares H, Elkhateeb R, Ibrahim M, Bahaa H, Sanad A, et al. Risk factors and outcome of patients with eclampsia at a tertiary hospital in Egypt. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):435.
57. Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, Santos CA, Braga LCO, Maia SB, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16779.
58. Pergialiotis V, Bellos I, Constantinou T, Voskos A, Papapanagiotou A, Loutradis D, et al. Magnesium sulfate and risk of postpartum uterine atony and hemorrhage: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:158-64.
59. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(4):305-14.
60. Monif GR, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. *JAMA*. 1972;219(11):1469-70.
61. Eisenbud E, LoBue CC. Hypocalcemia after therapeutic use of magnesium sulfate. *Arch Intern Med*. 1976;136(6):688-91.
62. Lipsitz PJ, English IC. Hypermagnesemia in the newborn infant. *Pediatrics*. 1967;40(5):856-62.
63. Stone SR, Pritchard JA. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol*. 1970;35(4):574-7.
64. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate

- exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA*. 1996;276(22):1805-10.
65. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Myers JE, editor. *PLOS Med*. 2019;16(12):e1002988.
 66. Nensi A, De Silva DA, Von Dadelszen P, Sawchuck D, Synnes AR, Crane J, et al. Effect of Magnesium Sulphate on Fetal Heart Rate Parameters: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(12):1055-64.
 67. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014
 68. Garg BD. Antenatal magnesium sulfate is beneficial or harmful in very preterm and extremely preterm neonates: a new insight. *J Matern Fetal Neonatal Med*. de 2019;32(12):2084-90.
 69. Belden MK, Gnadt S, Ebert A. Effects of Maternal Magnesium Sulfate Treatment on Neonatal Feeding Tolerance. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2017;22(2):112-7.
 70. Das M, Chaudhuri PR, Mondal BC, Mitra S, Bandyopadhyay D, Pramanik S. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(5):502-8.
 71. Yada Y, Ohkuchi A, Otsuki K, Goishi K, Takahashi M, Yonemoto N, et al. Synergic interaction between ritodrine and magnesium sulfate on the occurrence of critical neonatal hyperkalemia: A Japanese nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep*. 8 2020;10(1):7804.
 72. Ambadkar A, Prasad M, Chauhan AR. Neonatal Effects of Maternal Magnesium Sulphate in Late Preterm and Term Pregnancies. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(1):25-30.
 73. Bozkurt O, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Antenatal magnesium sulfate and neurodevelopmental outcome of preterm infants born to preeclamptic mothers. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016;29(7):1101-4.
 74. Easterling T, Hebert M, Bracken H, Darwish E, Ramadan MC, Shaarawy S, et al. A randomized trial comparing the pharmacology of magnesium sulfate when used to treat severe preeclampsia with serial intravenous boluses versus a continuous intravenous infusion. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):290.
 75. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(5):1141-5.
 76. Randall RE, Cohen MD, Spray CC, Rossmeisl EC. Hypermagnesemia in renal failure. Etiology and toxic manifestations. *Ann Intern Med*. 1964;61:73-88.
 77. Almuna V R, Sanhueza R P, Chahuán I K, Arab E C. Intoxicación por MgSO₄ en pacientes con preeclampsia y eclampsia e insuficiencia renal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004;69(1):44-7.
 78. Pérez LAR, Cruz LAR, Vega MDV, Cruz AER, Cruz AER. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Rev Eugenio Espejo*. 2019;13(2):79-91.