

Las convulsiones eclámpticas: profilaxis y tratamiento

Drs. Alejandro D. Teppa Garrán, José Terán Dávila

Servicio de Salud Reproductiva. Centro de Investigación Reproductiva de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas, Venezuela

INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de las convulsiones eclámpticas no está bien comprendida todavía, y por esta razón su manejo se basa, en gran medida, en estudios de las convulsiones presentes en la epilepsia. En este sentido, una convulsión epiléptica resulta de una excesiva descarga de poblaciones de neuronas, y esta descarga focal frecuentemente se esparce a otras áreas del cerebro, ya sea ipsilateral y/o contralateral, en un proceso denominado "secundariamente generalizado". Las convulsiones aparecen por una patología subyacente de disturbio local, sea isquémica, traumática u otra. En el caso de las convulsiones eclámpticas, de manera similar, podría tener origen en un área focal del cerebro, rápidamente generalizarse, y originar las convulsiones tónico-clónicas características (1).

Las descargas focales de las neuronas están caracterizadas por disturbios iónicos, que incluyen incrementos de las concentraciones del calcio intracelular. El cese de esta actividad focal probablemente implica procesos activos inhibitorios con cambios en los gradientes iónicos (1).

El uso de anticonvulsivantes es una amplia práctica para tratar y prevenir las convulsiones eclámpticas; sin embargo, en muchos casos el uso es empírico, aunque se han hecho unos pocos estudios bien controlados para estandarizar algunos protocolos. Las drogas más ampliamente usadas son el sulfato de magnesio, el diazepam y la fenitoína. Sin embargo, existen controversias en torno al uso de anticonvulsivantes en pacientes con preeclampsia, pues el riesgo para desarrollar eclampsia es bajo, y sólo se presentan convulsiones eclámpticas en una

de 75 pacientes con riesgo (2), lo cual significa una incidencia de eclampsia en pacientes con preeclampsia que no reciben sulfato de magnesio de 1,3%, que disminuye a 0,3% si reciben la terapia profiláctica (3). De esta manera, pese a que la terapia anticonvulsivante es significativamente efectiva, la probabilidad de convulsionar de una paciente con preeclampsia es bajo; por tanto, la escogencia de un fármaco de este tipo debe producir riesgos maternos y fetales también muy bajos, asociados a esperados beneficios para ambos, a fin de justificar su uso en estas pacientes. Por ejemplo, en el Reino Unido, se observó que solamente 7 de 17 Centros utilizaron anticonvulsivantes de rutina en pacientes con preeclampsia severa; sin embargo, en Estados Unidos se prefiere aconsejar la profilaxis con estos fármacos (4).

Por estas consideraciones, el objetivo de esta revisión es presentar datos acerca de los principales anticonvulsivantes empleados en nuestro medio para tratar las convulsiones eclámpticas, con énfasis en el sulfato de magnesio, el cual, de acuerdo a la literatura, ha demostrado los mayores beneficios y la menor cantidad de riesgos, tanto para la madre como para el feto.

Breve recuento histórico

El primer método moderno usado para prevenir las convulsiones eclámpticas fue ideado por Stroganoff en 1901, el cual consistía en una combinación de morfina, hidrato de cloral y cloroformo; método con el cual se obtuvo una mortalidad del 5%, entre 92 mujeres tratadas (citado en la tesis doctoral de: Duley L. *The collaborative eclampsia trial: Which anticonvulsant for women with eclampsia. University of Aberdeen, 1996*). El método Dublín, apareció por la misma época y ganó amplia popularidad en

Recibido: 18-11-99

Aceptado para publicación: 04-01-2000

Irlanda. Las pacientes eran tratadas con morfina, dieta, purgantes, enemas e inyección de una solución de bicarbonato de sodio subyacente a cada glándula mamaria. En un reporte de 204 pacientes tratadas con este método, desde 1903 a 1922, la mortalidad materna fue del 10%, comparado con la mortalidad del 21%-25% para hospitales del Reino Unido (5). Posteriormente, fueron empleados otros agentes como paraldehído, barbitúricos, tribromoetanol, cocktail lítico (clorpromazina, prometazina y meperidina), algunos de los cuales siguen empleándose en África, aunque sin popularidad en el resto del mundo.

Como todas estas pacientes se benefician al mantenerlas aisladas en cuartos con un mínimo de luz y ruido; en vista de la observación de que muchas de las convulsiones eclámpticas se desencadenan con el encendido de la luz para examinar a la paciente, es posible que el efecto beneficioso de los tratamientos anteriores sea dado por estos cuidados mínimos y no por el tratamiento en sí.

Con relación al sulfato de magnesio, Horn, en Alemania, utilizó este medicamento por primera vez para la prevención de las convulsiones eclámpticas en 1906, mediante inyección intratecal (6). En 1924, Bogen, sugirió el uso del mismo medicamento por vía intravenosa para el control de las convulsiones eclámpticas, basado en la acción sedativa de este medicamento sobre las células nerviosas reportadas por Meltzar y Auer en 1904. Asimismo, Lazard (7), en 1926, comunicó el uso intravenoso del sulfato de magnesio para el tratamiento de 17 pacientes con eclampsia, mientras Dorsett (8), lo empleó por vía intramuscular en 1926. Desde entonces apareció la incógnita acerca de cuál régimen usar y a qué dosis. Por otra parte, aparecieron dudas acerca de una posible toxicidad, por lo que las dosis se limitaron a un máximo de 10-24 g en 24 horas. Más adelante, en 1955, Pritchard sugirió un protocolo para uso intramuscular (IM) (9), y en 1966, Zuspan, del Hospital Eugene Talmadge Memorial del Colegio Médico de Georgia, recomendó un protocolo por vía intravenosa (IV) (10).

Durante los años sesenta, las benzodiazepinas comenzaron a ganar popularidad en una variedad de indicaciones como sedación, ansiedad y convulsiones. En 1961 el clordiazepóxido fue usado en pacientes con preeclampsia (Duley L. *The collaborative eclampsia trial: Which anticonvulsant for women with eclampsia*. Tesis doctoral. *University of Aberdeen*, 1996). Lean y col. (11), en 1968,

fueron los primeros en reportar el uso del diazepam, en un estudio comparativo con el clordiazepóxido, en el cual murieron 3 mujeres de las 42 que recibieron el diazepam. Por esta época, un grupo de Aberdeen (12), reportó el uso de clormetiazol para la prevención de las convulsiones por la eclampsia.

El fenobarbital fue el primer agente antiepiléptico orgánico efectivo (13). Si se considera que su toxicidad es relativamente baja y es económico, no es de extrañar que sea una droga efectiva asociada al tratamiento en las pacientes con preeclampsia-eclampsia. Por otra parte, comenzó el uso de fenitoína para controlar las convulsiones eclámpticas, basado en su probada eficacia con las convulsiones epilépticas y su bajo efecto sedativo (14).

Desde entonces, muchos trabajos han aparecido; por ejemplo, en Estados Unidos el sulfato de magnesio es recomendado para la preeclampsia en la prevención de las convulsiones; mientras que en el Reino Unido, el diazepam y la fenitoína tienen mayor popularidad (15). En este particular, podemos señalar que para 1992, solamente el 2% de los obstetras del Reino Unido usaban el sulfato de magnesio (41% diazepam, 30% fenitoína y 24% clormetiazol) (16). Sin embargo, el estudio *Eclampsia Trial Collaborative* señala evidencias que demuestran la superioridad del sulfato de magnesio, frente a la fenitoína y el diazepam, en la prevención de las convulsiones eclámpticas, así como establece menos riesgos para el feto y la madre (17). Este trabajo involucró a 23 centros asistenciales de 8 países, de los cuales la Sala de Partos de la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP), en conjunto con el Servicio de Salud Reproductiva de la misma institución, formó parte fundamental. A raíz de esta investigación, la conducta de los obstetras en el Reino Unido ha cambiado.

Anticonvulsivantes y eclampsia, en nuestro medio

En Venezuela, Agüero y Aure (18), señalan que, entre 1939 y 1952, se emplearon en la MCP hasta 134 combinaciones medicamentosas, de las cuales la más usada fue el cocktail lítico (meperidina, prometazina y clorpromazina). En 1959, fue creado el Servicio de Toxemias de la MCP, el cual no logró uniformar criterios; en efecto, Teppa Trujillo describió hasta 11 medicamentos utilizados por este servicio (19). Entre 1961 y 1970, en el Hospital Central de San Cristóbal, se utilizó principalmente cocktail lítico, y el sulfato de magnesio fue empleado en muy pocos casos; no obstante, Pernia Pérez y col.

reconocen que este último ofrece mayor garantía (20). En 1970, comienza el uso del sulfato de magnesio en la Maternidad del Hospital "Adolfo Prince Lara" de Puerto Cabello (21). Pinedo (22), en 1976, señala con sus propias palabras: "desde hace más o menos 6 años estamos usando el sulfato de magnesio con resultados satisfactorios; tan es así, que actualmente recurrimos esporádicamente al cocktail lítico".

Actualmente, está previsto en las normas y procedimientos de la Unidad de Hipertensión Inducida por el Embarazo de la Sala de Partos de la MCP, utilizar en esta patología el sulfato de magnesio por vía endovenosa como el anticonvulsivante de primera línea, y se dejan el diazepam y la fenitoína para cuando no se obtiene como respuesta clínica la desaparición de las convulsiones. Su administración se mantiene hasta las primeras 12 horas del puerperio (23,24).

FENITOÍNA

Mecanismo de acción

La fenitoína (difenilhidantoína) fue sintetizada en 1908 por Biltz, pero sus efectos anticonvulsivantes fueron dados a conocer por Merritt y Putnam en 1938 (25). El cabal conocimiento de su mecanismo de acción es desconocido; lo que se sabe es que modula el intercambio sodio-calcio, inhibe el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina y reduce la hipoxia cerebral que, secundariamente, involucra la aparición de edema cerebral (26). Es también un antiarrítmico tipo 1b, por lo cual se aconseja estricta observación y control del paciente durante su utilización (27).

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la fenitoína están marcadamente influidas por su baja hidrosolubilidad y una eliminación dosis-dependiente. Las dosis se ajustan para obtener un efecto máximo sobre las crisis convulsivas sin ningún efecto tóxico, y en general, esto se alcanza con niveles plasmáticos entre 10-15 mg/ml. Hay que hacer consideraciones en cuanto a su unión a las proteínas plasmáticas, y como en las pacientes con preeclampsia-eclampsia hay tendencia a la hipoalbuminemia, se podría considerar mantener la infusión a bajos niveles; no obstante, siempre habrá que tener en cuenta que la cantidad de droga libre podrá variar de un paciente a otro (1). Si se administra por vía IV en forma rápida, puede aparecer hipotensión, bradi-

cardia sinusal y depresión respiratoria, efectos que son mediados por el vehículo propilenglicol, los cuales se reducen con la administración más lenta del preparado (27). Se ha relacionado la administración crónica con alteraciones en los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, más no con la aplicación aguda. La fenitoína es metabolizada por enzimas de los microsomas hepáticos. Los probables efectos tóxicos se tratan de evitar con dosis bajas y administración lenta. La toxicidad fetal es muy rara. Por encima de niveles de 20 mg/ml aparece la toxicidad del sistema vestibular y del cerebelo, la cual se manifiesta principalmente por nistagmo. La ataxia no es usual a niveles inferiores a 30 mg/ml; mientras la letargia aparece cuando los niveles sobrepasan los 40 µg/ml. La tromboflebitis vista durante su aplicación puede ser debida a la acidez del preparado para administración parenteral. Para el uso parenteral, la fenitoína se debe diluir en solución salina fisiológica, en vista de que cristaliza en las soluciones glucosadas. Se recomienda evaluar cada 12 horas los niveles de fenitoína, una vez que se alcancen niveles terapéuticos (1,27).

Protocolos de administración

Este medicamento se usa en preeclampsia severa con una dosis de carga de 1 000 mg infundida durante 1 hora, seguida 10 horas después de una dosis de mantenimiento de 500 mg vía oral. Otro esquema consiste en emplear una dosis de carga de 1 000 mg IV administrada durante por lo menos 20 minutos, la cual se continúa por terapia de mantenimiento de 100 mg IV, que se administran en por lo menos 2 minutos y cada 6 horas. Puede emplearse una dosis de diazepam de 10 mg intravenosa a pasar en más de 2 minutos, previa a la carga de fenitoína (15).

DIAZEPAM

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de esta droga, en modelos epilépticos, involucra la inhibición de la propagación de la convulsión, sin suprimir la descarga del foco local. En dosis bajas suprime la actividad polisináptica en la médula espinal y disminuye la actividad neuronal en el sistema reticular mesencefálico. Aumenta la conductancia al cloruro estimulada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero no al producido por la glicina, sin influir en la cronología de la respuesta al GABA.

Farmacocinética

La administración IV del diazepam logra alcanzar niveles terapéuticos en un minuto, y llega al cerebro inmediatamente, por lo que en el 80% de los pacientes controla las convulsiones en los primeros 5 minutos. Después de la administración IV se redistribuye en la forma típica que corresponde a los agentes muy liposolubles. El principal metabolito del diazepam es un derivado N-desmetílico, el cual es biológicamente activo; otros metabolitos activos son derivados hidroxilados. La vida media de la droga y sus metabolitos es de 1-2 días, o más. La depresión cardiovascular y respiratoria es posible después de la administración IV. En el embarazo, la larga vida media de sus metabolitos puede deprimir la respiración neonatal y causar hipotonicidad (1).

Protocolos de administración

Este fármaco puede emplearse en preeclampsia severa a una dosis de carga de 10 mg IV seguido de 40 mg en 500 ml de una solución salina, como terapia de mantenimiento. También puede usarse esa misma terapia de mantenimiento anterior de 40 mg en 500 ml de una solución salina como dosis de carga, continuada con una terapia de mantenimiento preparada con 20 mg en 500 ml de solución salina. La velocidad de infusión debe disminuirse paulatinamente (15).

SULFATO DE MAGNESIO

Efectos anticonvulsivantes

La aplicación del sulfato de magnesio en la preeclampsia tiene un fundamento empírico y, además, es una droga que no es usada para tratar la epilepsia; no obstante, existen varios efectos conocidos, los cuales explican, en cierto modo, su eficacia en el tratamiento de las convulsiones eclámpicas.

El magnesio se encuentra en el plasma en forma libre (alrededor de dos terceras partes) y unido a proteínas (cerca de un tercio); por tanto, las concentraciones libres en plasma serán influenciadas por las proteínas plasmáticas (28,29). Además, el magnesio es un cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas, por lo que el efecto del magnesio sobre la presión arterial puede ser directo o a través de influencias sobre el balance interno de los iones, en particular, del calcio (30).

Con relación al papel del calcio en la preeclampsia, mediante investigaciones realizadas en el Laboratorio de Bioenergética Celular del Centro

de Biofísica y Bioquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), y en asociación con la Fundación para la Investigación Materno-Infantil (FUNDAMATÍN), con sede en el Servicio de Salud Reproductiva de la MCP, hemos demostrado una disminución del transporte activo de calcio en glóbulos rojos obtenidos de pacientes preeclámpicas, lo que consecuentemente explica el aumento del calcio intracelular en estas pacientes (Teppa Garrán AD. Actividad ATPásica y transporte activo de calcio en fantasmas y vesículas invertidas de glóbulos rojos de pacientes embarazadas normales y preeclámpicas. Trabajo de grado. IVIC-FUNDAMATÍN, Caracas, 1999). Niveles elevados del calcio libre en las células pudiera explicar, en parte, las convulsiones eclámpicas.

Muchos estudios muestran que el magnesio puede actuar fisiológicamente para regular la entrada y salida del calcio intracelular. Las dosis intravenosas convencionales de sulfato de magnesio inducen incrementos de la excreción urinaria del calcio junto al magnesio, lo que reduce los niveles de calcio iónico en aproximadamente un 15% (31).

La entrada del calcio a las neuronas es regulada, entre otros factores, por receptores de superficie para aminoácidos específicos excitatorios (L-glutamato y L-aspartato) que actúan como canales (32). El sulfato de magnesio bloquea los canales catiónicos asociados con el receptor subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de los canales de glutamato. El magnesio compite con el calcio en los canales iónicos, lo que podría ejercer una favorable influencia, al minimizar la excitabilidad neuronal (1). Donaldson (33), sugiere que estos efectos, a nivel central, son resultado de disrupción de la barrera hematoencefálica, lo cual permite el paso del sulfato de magnesio al cerebro.

Periféricamente, el magnesio interfiere con la transmisión de impulsos en la unión mioneural donde disminuye la conductancia al calcio en el área pre-sináptica y decrece la descarga de acetilcolina; por lo que el magnesio decrece la sensibilidad de la membrana posináptica y la excitabilidad de la membrana muscular (34). Adicionalmente, podría beneficiar la producción endotelial de prostaciclina, la protección del daño tisular de las células endoteliales por los radicales libres y la inhibición de la agregación plaquetaria; de este modo los iones de magnesio podrían tener un efecto antivasoespasmó similar al de los bloqueantes de los canales de calcio (1,4). Mastrogiannis y col. (35), observaron una reducción significativa de los niveles de

endotelina-1 durante la terapia con sulfato de magnesio en las pacientes con preeclampsia. Además, el sulfato de magnesio revierte las respuestas vasoconstrictoras de la adrenalina, la serotonina y la endotelina-1, lo cual conduce a una disminución de la resistencia vascular (36). Walsh y col. (37), en un estudio basado en la perfusión con hidroperóxidos y sulfato de magnesio de cotiledones humanos aislados, demostraron que este último atenúa la vasoconstricción producida por los hidroperóxidos, al inhibir la síntesis de tromboxano y mediar un efecto antagónico con el calcio.

Aunque como hemos dicho, la causa de las convulsiones eclámpticas no se conoce, sin embargo, la preeclampsia se caracteriza por disfunción endotelial y, consecuentemente, por vasoespasmo. En este particular, muchas investigaciones basadas en estudios patológicos, datos obtenidos por tomografía axial computarizada y angiografía, implican al vasoespasmo cerebral y a la isquemia en la génesis de la eclampsia (38,39). Esta isquemia resultante podría ser suficiente para disminuir el potencial umbral para la actividad convulsiva en las regiones afectadas del cerebro (40). El sulfato de magnesio reduce el espasmo de las arterias cerebrales, de acuerdo a investigaciones donde examinan mediante el ultrasonido Doppler cerebral, a las arterias cerebral media y las carótidas en pacientes con eclampsia (41). De acuerdo con estos datos, el sulfato de magnesio podría actuar como un vasodilatador, particularmente sobre los vasos de pequeño calibre y mejorar la circulación cerebral en las áreas afectadas por isquemia, por lo cual mejora la perfusión y previene el daño celular, el edema cerebral y las convulsiones (40). Los críticos del sulfato de magnesio exponen que esta droga traspasa la barrera hematoencefálica muy lentamente (42) y no tiene efecto sobre las anomalías encefalográficas (43).

Efecto tocolítico

Existen evidencias que señalan efectos tocolíticos del sulfato de magnesio, los cuales fueron reportados por primera vez por Hall y col. (44), en 1959. Posteriormente, han aparecido investigaciones que apoyan este efecto, inclusive con eficacia similar a los agonistas β -adrenérgicos (45); no obstante, estudios de meta-análisis señalan que el sulfato de magnesio no es más efectivo que los placebos o los betamiméticos en el tratamiento de la amenaza del parto prematuro (39). El uso del sulfato de magnesio en el momento del parto en pacientes a término con preeclampsia no afecta su desarrollo, pero se

necesitan mayores dosis de oxitocina para inducir o conducir el trabajo de parto (46). El uso como tocolítico tiene además mayores consideraciones respecto a la seguridad, debido a las dosis más elevadas que regularmente resultan necesarias (alrededor de 4-5 g/h), lo cual acrecienta el riesgo de presentación de efectos secundarios (47).

La vía que conduce a desencadenar las contracciones uterinas se inicia con un incremento en la concentración del calcio libre, que activa a la quinasa de cadena ligera de miosina y otras quinasas calcio dependientes. El mecanismo celular por el cual el sulfato de magnesio podría interferir tal mecanismo dependiente del calcio, no es conocido a plenitud, pero se cree que involucra efectos sobre el contenido intracelular del calcio (48).

Farmacocinética

Los niveles plasmáticos maternos de magnesio, en el régimen IV, dependen del volumen de distribución y de la excreción renal del ion (39). De esta manera, el magnesio se distribuye en forma casi inmediata por el espacio extracelular y gradualmente se deposita en los huesos (49). La administración IM ofrece la obtención de niveles terapéuticos uniformes. El principio de acción es inmediato por vía IV y de una hora por vía IM, con el pico del efecto a los 10-15 minutos vía IV y alrededor de 30 minutos por la vía IM. Mediante una carga de 3 g IV versus una carga de 10 g IM, el nivel obtenido a los 60 minutos suele ser de 4-5 mEq/l para ambos (15). A los 90 minutos de un bolus de 4-6 g, alrededor del 50% del sulfato de magnesio infundido se encuentra en los huesos y otras células. El magnesio es excretado principalmente por el riñón, por lo que en pacientes con oliguria el riesgo tóxico se incrementa (1). Por tanto, en las pacientes con adecuada función renal después de 4 horas de la dosis de carga, alrededor del 50% de ésta ha sido eliminada a través de la orina y, a las 24 horas, ya ha sido eliminado el 90% de la infusión (31,50).

La determinación de los niveles de magnesio es la única forma de vigilar el tratamiento, ya que de acuerdo a ciertos niveles, estos se correlacionan con algunas manifestaciones clínicas de toxicidad; no obstante, los niveles de magnesio no siempre reflejan las concentraciones alcanzadas en el cerebro. El nivel terapéutico es 4 a 8 (ideal 5 a 7) mEq/l para pacientes con el síndrome preeclampsia-eclampsia. De 1,5 a 2 mEq/l son los niveles normales de magnesio. Los signos tempranos de toxicidad por magnesio incluyen depresión del reflejo patelar, el

cual puede verse desde niveles terapéuticos de 4 a 5 mEq/l en algunos pacientes. Otros síntomas y signos de toxicidad incluyen las náuseas, sensación de calor, rubor, somnolencia, diplopía y debilidad, lo que puede suceder usualmente entre niveles de 3,8 a 5 mEq/l. Entre 5 a 9 mEq/l, suele aparecer prolongación del intervalo P-R y complejos anchos QRS en el electrocardiograma; aunque los signos de cardiotoxicidad son más evidentes con niveles de 10 a 15 mEq/l, los cuales pueden llevar hasta el paro cardiorrespiratorio en diástole. El reflejo patelar se pierde cuando existen niveles mayores de 9 mEq/l. Entre niveles de 9 a 12 mEq/l, ocurre depresión respiratoria, por lo cual los cuidados deben intensificarse en pacientes cuya frecuencia respiratoria disminuye por debajo de 15 respiraciones por minuto (1,34,50).

Es bueno señalar, que el sulfato de magnesio no deprime el reflejo laríngeo, por lo que se conserva la protección en caso de broncoaspiración y la consecuente neumonía química (39).

Transferencia placentaria y repercusiones fetales

Se ha observado, de acuerdo a estudios en animales y en humanos, incremento del flujo útero-placentario durante la terapia con sulfato de magnesio (39). El magnesio cruza fácilmente la barrera placentaria, equilibrándose los niveles séricos maternos con los fetales hacia las dos horas posterior al inicio del tratamiento, y en el líquido amniótico hacia las tres horas. La excreción urinaria fetal del sulfato de magnesio es la fuente principal de este medicamento en el líquido amniótico (39,51). Mason y col. (52), han reportado niveles de magnesio sérico ionizado en la madre similares a los obtenidos en sangre del cordón umbilical y, además, menores niveles de calcio sérico fetales durante la infusión con el mismo medicamento; por tanto, es posible concluir que la hipermagnesemia materna conduce a una menor transferencia placentaria de calcio.

Por otra parte, la terapia con sulfato de magnesio produce hipocalcemia materna, al incrementar la pérdida urinaria del calcio y, consecuentemente, aumento compensatorio de los niveles de la hormona paratiroidea. La mayor calciuria puede ser explicada por una competencia entre el magnesio y el calcio por los transportadores a nivel renal (31).

El sulfato de magnesio a niveles terapéuticos, no inhibe los receptores NMDA de los neonatos, pese a que ellos tienen mayor contenido de estos receptores, los cuales son altamente sensibles a la acción del

glutamato y la glicina. De esta manera, la menor potencia del magnesio para inhibir a los receptores NMDA situados en la corteza neonatal, quizás esté dado por la ausencia del sitio regulatorio para el magnesio en estos receptores (53).

En cuanto a las repercusiones fetales, Atkinson y col. (54), han notado una disminución de la frecuencia cardíaca fetal estadísticamente significativa, la cual, sin embargo, no es clínicamente importante. Algunos autores han reportado depresión respiratoria y neurológica en los fetos de madres tratadas con sulfato de magnesio, lo cual contribuye a una disminución del perfil biofísico (55,56); aunque no se han encontrado efectos adversos sobre la puntuación del Apgar, incremento de la mortalidad neonatal o alteraciones neurológicas posteriores (57).

Efectos beneficiosos de la administración materna de sulfato de magnesio sobre el feto han sido reportados. En este particular, podemos citar dos estudios, ambos retrospectivos, que sugieren que el uso del sulfato de magnesio preparto puede prevenir la parálisis cerebral y las hemorragias intracranéas (58,59). Sin embargo, Spinillo y col. (60), reportan que el efecto protector en los neonatos pretérmino para desarrollar parálisis cerebral se debe a la preeclampsia misma, aun en ausencia de la utilización del sulfato de magnesio, lo cual ha sido sugerido en estudios epidemiológicos.

Precauciones y contraindicaciones

Drogas como el curare o los aminoglucósidos pueden potenciar la acción del magnesio, y algunas despolarizantes como la succinilcolina, o no despolarizantes como la d-tubocurarina, pueden presentar una potenciación de sus efectos por el sulfato de magnesio (1,61). En este particular, Koinig y col. (62), señalan que la administración IV del sulfato de magnesio disminuye los requerimientos de analgésicos intra y posoperatorios, y se alcanzan efectos similares.

Por otra parte, se puede esperar algún tipo de interacción entre el sulfato de magnesio y el bloqueante de los canales de calcio, nifedipina (39). El sulfato de magnesio fácilmente cruza la placenta alcanzando un equilibrio en el compartimiento fetal, aunque signos de hipermagnesemia fetal son raros (1). No se recomienda asociarlo con alcohol, soluciones alcalinas, metales pesados, clindamicina, hidrocortisona, polimixina, procaína, fosfatos y bario.

Con relación a diferencias entre los esquemas IV

e IM, podemos señalar que en el renombrado trabajo del *Eclampsia Trial Collaborative* (17), donde el 67% de las mujeres recibieron el régimen de Pritchard, mientras el 33% restante recibió el régimen de Zuspan, se mostró que el esquema IM es hasta 8 veces más efectivo que el IV en la prevención de las convulsiones y, además, la mortalidad materna fue 2,5 veces mayor en las mujeres que recibieron el régimen de Zuspan, que entre aquellas que recibieron el otro régimen (63). Aunque, el esquema IM ha mostrado diferencias en sus efectos sobre las convulsiones recurrentes, respecto al otro régimen (4); no obstante, las inyecciones intramusculares de sulfato de magnesio son dolorosas y pueden producir formación de abscesos en el 0,5% de los casos (64).

Es recomendable obtener el nivel sérico de magnesio cada 6 horas (1). La aplicación puede continuarse mientras lo requiera el paciente, el reflejo patelar se encuentre presente, la frecuencia respiratoria sea de por lo menos 12 a 15 respiraciones por minuto y el gasto urinario al menos de 100 ml sobre las precedentes 4 horas (15). El tratamiento se mantiene por lo menos hasta 24 horas después de la última convulsión, hasta el momento del parto, o hasta las primeras 24 horas del puerperio; sin embargo, siempre se adaptará a los requerimientos de cada paciente (15).

Es necesario mantener una ampolla de gluconato de calcio (10 ml de una solución al 10%) a la cabecera del paciente, para ser utilizada con la finalidad de revertir la sintomatología en caso de toxicidad cardíaca por sulfato de magnesio. Por tanto, es aconsejable tener a la mano equipo para emergencias, en caso de existir la necesidad de intubar al paciente y proveer ventilación asistida. Cruikshank y col. (65), demostraron que el tratamiento con sulfato de magnesio periparto, incrementa los niveles de magnesio notablemente en la leche materna, hasta sólo 24 horas después de finalizada la infusión. Existen investigaciones donde se señalan tiempos de sangría mayores en pacientes que recibieron terapia con sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones eclámpticas, lo cual no se debe a cambios en el número de plaquetas ni en su patrón de agregación y, tampoco se asocia a cambios en la cantidad de los metabolitos del ácido araquidónico (66,67). En este particular, Leaphart y col. (68), reportan que el magnesio inhibe la activación plaquetaria inducida por la adenosina difosfato, de manera dosis dependiente.

Las únicas contraindicaciones absolutas para el

uso del sulfato de magnesio son la miastenia gravis y las miocardiopatías, particularmente asociadas con trastornos de la conducción (bradiarritmias severas) (39,69).

Indicaciones

La mayoría de los médicos recomiendan la terapia profiláctica anticonvulsiones eclámpticas a todas aquellas pacientes con preeclampsia severa; aunque Sibai (50) sugiere dar tratamiento inclusive a pacientes con preeclampsia leve y, Coetzee y col. (70), indican que no se justifica este tratamiento de rutina a todas las mujeres afectadas por preeclampsia severa, lo cual traduce la necesidad de individualizar cada paciente.

Alrededor del 20% de las pacientes con preeclampsia no presentan cefalea, epigastralgia, manifestaciones neurológicas o inclusive proteinuria, sin embargo desarrollan eclampsia (15). Por lo anterior, investigadores como Lucas y col. (2), recomiendan administrar el tratamiento en pacientes preeclámpticas con cifras tensionales mayores de 140/90 mmHg. No obstante, hay que hacer hincapié, en que el riesgo es más notable cuando se presenta la preeclampsia severa.

Formas de presentación disponibles

El magnesio puede ser administrado en forma oral como preparaciones a base de gluconato (2 g c/ 4 h). El sulfato de magnesio puede ser administrado a través de la dieta por intermedio de la nueces, vegetales verdes frondosos y los granos enteros. Las preparaciones IV vienen al 6%, 20% y 50%.

Protocolos de administración

El sulfato de magnesio puede usarse en régimen intramuscular con una dosis de carga de 10 g de una solución de sulfato de magnesio al 50%, con aplicación IM en dosis divididas en el cuadrante superior externo de ambos glúteos; seguido de una dosis de mantenimiento de 5 g de una solución de sulfato de magnesio al 50% IM cada 4 h, dividida 2,5 g en cada glúteo (9,15). Para la dosis de carga, también pueden emplearse 4 a 6 g de sulfato de magnesio (usualmente en una solución al 20%), administrada en 5 minutos (ideal 10 a 15 minutos) (15,39).

El esquema IV se inicia con una dosis de carga IV de 4 a 6 g de una solución de sulfato de magnesio al 20%, continuado por una infusión IV de 1 g/h hasta, por lo menos, 24 horas después de la última

convulsión (10). También puede substituirse la dosis de carga en bolus con una infusión de 5 ó 6 g de sulfato de magnesio al 50% IV en 500 ml de solución salina a pasar a 1 g/h, la cual puede ser usada también como terapia de mantenimiento (10,15). Alrededor del 10% de las pacientes con eclampsia pueden experimentar convulsiones recidivantes, si esto ocurre, en ambos regímenes se puede añadir 2 a 4 g más, según el peso de la paciente (2 g en menores de 70 kg), administrados vía IV en 5 minutos (39,69).

Usualmente, el tratamiento de prevención anti-convulsivante con sulfato de magnesio comienza antes del parto y se extiende hasta el puerperio, cuando los síntomas y signos de enfermedad hayan sido abatidos, y el riesgo de eclampsia es mínimo, lo cual totaliza, generalmente, alrededor de 48 horas de tratamiento; sin embargo, esta terapia puede ser más corta si se individualizan los casos, de acuerdo a parámetros clínicos y de laboratorio (71).

Con relación a la terapia de mantenimiento IV existen ciertas controversias. La infusión de 1 g/h fue la utilizada en el *Eclampsia Trial Collaborative*; sin embargo, Sibai y col. (72), sugieren que la terapia óptima es de 2 ó 3 g/h .

Ensayos clínicos controlados

En los últimos años han surgido una serie de ensayos clínicos bien controlados, los cuales tienen la colaboración de varios países a fin de establecer qué anticonvulsivante usar. Además, se trata de establecer si es preferible indicarle estas terapias anticonvulsivantes a todas las mujeres en riesgo, ya que, por lo general, el riesgo de presentar convulsiones es bajo. En general, estos protocolos hablan a favor de una capacidad superior del sulfato de magnesio frente a la fenitoína para prevenir la eclampsia en mujeres con hipertensión. En un estudio se señala que 10 de 1 089 mujeres con el régimen de fenitoína presentaron convulsiones eclámpicas a diferencia de ninguna de 1 049 mujeres que usaron el sulfato de magnesio. Dommissé (73), en un ensayo realizado en 1990, concluye que la fenitoína a niveles terapéuticos no es tan efectiva como el sulfato de magnesio en el control de las convulsiones eclámpicas. En aquellas pacientes en quienes fue usado el régimen del sulfato de magnesio versus fenitoína, apareció menos probable en las primeras el riesgo de ser ventiladas, desarrollar neumonía o requerir cuidados intensivos. Por tanto, estos estudios recomiendan usar el régimen de fenitoína como un

segundo agente, una vez que el sulfato de magnesio falle en controlar las convulsiones (15).

Ha sido sugerido que el sulfato de magnesio tiene ventajas sobre el diazepam tanto para la madre como para el feto. Pocos recién nacidos presentan un índice de Apgar menor a 7 a los 5 minutos, cuando las madres recibieron sulfato de magnesio comparado con aquellas madres en quienes les fue indicado diazepam (15).

Todos estos estudios fueron repetidos y confirmados, a una gran escala, a través de un metaanálisis, el *Eclampsia Trial Collaborative*, el cual confirmó estos hallazgos y fue señalado con anterioridad (17).

Taurato de magnesio

El taurato de magnesio tiene propiedades anti-vasoespásticas, antihipertensivas, estabilizante de la membrana plaquetaria, protector de los efectos nocivos por hipoxia y anticonvulsivantes, similares a las del sulfato de magnesio. Estos efectos se han explicado por una probable inhibición de la entrada de calcio a las células. Su administración parenteral por vía endovenosa, pudiera ser manejado en un futuro cercano, como una alternativa superior al sulfato de magnesio; así como su suplementación oral durante el período prenatal, pudiera tener valor como preventivo del síndrome (74,75).

CONCLUSIONES

Pacientes tratadas con anticonvulsivantes como el sulfato de magnesio, la fenitoína, diazepam y fenobarbital, es posible que desarrollen una eclampsia; por tanto, la observación, los cuidados intensos y mantenerse atentos ante cualquier complicación es aconsejable.

En general, se recomienda el uso del sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones eclámpicas, con el incremento de la dosis del mismo o la adición de fenitoína o diazepam para tratar las convulsiones eclámpicas.

REFERENCIAS

1. Repke JT, Friedman SA, Kaplan PW. Prophylaxis of eclamptic seizures: Current controversies. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:365-374.
2. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-205.
3. Usta IM, Sibai BM. Emergent management of puer-

CONVULSIONES ECLÁMPTICAS

- peral eclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:315-335.
4. Duley L. Magnesium sulfate: The time of reckoning. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:99-102.
 5. Solomons B. The results of the treatment of eclampsia by the Dublin method. *Br J Obstet Gynaecol* 1922;29:416-425.
 6. Horn E. To tilfaelde af eclampsia gravidarum behanlet med suflas magnesicus injiceret: Zygmaens subarachnoidalium. *Medicinsk Rev (Bergen)* 1906;32:264-272.
 7. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1925;9:178-188.
 8. Dorsett L. The intramuscular injection of magnesium sulphate for the control of convulsions in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1926;11:227-231.
 9. Pritchard JA. The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100:131-140.
 10. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1966;9:954-972.
 11. Lean TH, Ratnam SS, Sivasambo R. The use of chlordiazepoxide in patients with severe pregnancy toxemia. (A preliminary study of effects on the newborn infants). *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:853-855.
 12. Duffus GM, Tunstall ME, Condie RG, MacGillivray I. Chlormethiazole in the prevention of eclampsia and the reduction of perinatal mortality. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969;76:645-651.
 13. Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. *Munch Med Wochenschr* 1912;59:1907-1909.
 14. Slater RM, Wilcox PL, Smith WD, Patrick J, Richardson T, Mawer G, et al. Phenytoin infusion in severe preeclampsia. *Lancet* 1987;i:1417-1421.
 15. Ramin KD, Ramin SM. Prevention and treatment of eclamptic seizures. *Postgrad Obstet Gynecol* 1997;17:1-6.
 16. Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG. Management of severe preeclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:554-556.
 17. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-1463.
 18. Agüero O, Aure M. Eclampsia en la Maternidad "Concepción Palacios" (1953-1968). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974;34:347-357.
 19. Teppa Trujillo PA. Resultados del primer año de trabajo en el Servicio de Toxemias de la Maternidad "Concepción Palacios". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1962;22:69-104.
 20. Pernia Pérez LA, Balza G, Becerra Paz A, Peña CJ, Borrero Roa JA. Toxemia gravídica (1961-1970). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1973;33:331-350.
 21. López Gómez JR, Faneite P, Sosa A. Comunicación preliminar sobre el uso del sulfato de magnesio en la preeclampsia grave y eclampsia en la Maternidad del Hospital "Adolfo Prince Lara" de Puerto Cabello. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976;36:255-262.
 22. Pinedo G. Comentarios al trabajo titulado: "toxemias gravídicas, 1969-1972". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976;36:17-19.
 23. Torres L, Sanabria M, Mejias L, Hernández C, Fleitas F. Primeras experiencias de la Unidad de Hipertensión Inducida por el Embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1993;53:23-26.
 24. Weibezahn H, Serfati M, García M, Llovera A, Machado A. Hipertensión inducida por el embarazo en la Unidad de Sala de Partos:1991-1993. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:237-242.
 25. Merritt HH, Phelan T. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:1003-1015.
 26. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:317-337.
 27. Cohen ML, Lindsay BD. Arritmias cardíacas. En: Woodley M, Whelan A, editores. *Manual de terapéutica médica*. Barcelona, España: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.p.161-207.
 28. Simchen MJ, Dulitzky M, Mashiach S, Friedman S, Schiff E. Adjustment of magnesium sulfate infusion rate in patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:994-998.
 29. Thienpont LM, Dewitte K, Stöckl D. Serum complexed magnesium a cautionary note on its estimation and its relevance for standardizing serum ionized magnesium [letter]. *Clin Chem* 1999;45:154-155.
 30. Batioglu S, Zorlu G, Isik A, Büyükkagnici Ü, Gökmen O. Serum magnesium levels in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Acta Reprod Turc* 1992;14:142-146.
 31. Chuikshank DP, Pitkin RM, Donnelly E, Reynolds WA. Urinary magnesium, calcium and phosphate excretion during magnesium sulphate infusion. *Obstet Gynecol* 1981;58:430-434.
 32. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF. Central anticonvulsant effects of magnesium sulphate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:974-978.
 33. Donaldson JD. Does magnesium sulphate treat eclamptic convulsions? *Clin Neuropharmacol* 1986;9:37-45.
 34. Ramanathan J. Pathophysiology and anesthetic implications in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:415-424.
 35. Mastrogiannis DS, Kalter C, O'Brien WF, Carlan SJ, Reece EA. Effect of magnesium sulphate on plasma endothelin-1 levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1554-1559.
 36. Perales AJ, Torregrosa G, Salom JB, Barberá MD, Jover T, Alborch E. Effects of magnesium sulphate on

- the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:898-903.
37. Walsh SW, Rommey AD, Wang Y, Walsh MD. Magnesium sulphate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:7-12.
 38. Sadeh M. Action of magnesium sulphate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989;20:1273-1275.
 39. Idama TO, Lindow SW. Magnesium sulphate: A review of clinical pharmacology applied to obstetrics. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:260-268.
 40. Belfort MA, Moise KJ Jr. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-666.
 41. Naidu S, Payne AJ, Hoffman M, Gouws E. Randomized study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:111-116.
 42. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1435-1438.
 43. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1984;64:261-266.
 44. Hall DG, Corey EL, Thornton WN. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:27-29.
 45. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:652-658.
 46. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:623-627.
 47. Pitkin RM. Calcio y glándulas paratiroides. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.p.209-217.
 48. Leveno KJ, Alexander JM, McIntire DD, Lucas MJ. Does magnesium sulfate given for prevention of eclampsia affect the outcome of labor? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:707-712.
 49. Chesley LC. Parenteral magnesium sulphate and the distribution, plasma levels and excretion of magnesium. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:1-7.
 50. Sibai BM. Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1141-1145.
 51. Hallak M, Benny SM, Madincea F, Romero R, Evans MI, Cotton DB. Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 1993;81:185-188.
 52. Mason BA, Standley CA, Whitty JE, Cotton DB. Fetal ionized magnesium levels parallel maternal levels during magnesium sulfate therapy for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:213-217.
 53. Chahal H, DD'Souza SW, Barson AJ, Slater P. Modulation by magnesium of N-methyl-D-aspartate receptors in developing human brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998;78:116-120.
 54. Atkinson MW, Belfort BA, Saade GR, Moise KJ. The relation between magnesium sulphate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 1994;83:967-970.
 55. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulphate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:771-774.
 56. Carlan SJ, O'Brien WF. The effect of magnesium sulphate on the biophysical profile of normal term fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:681-684.
 57. Pruet KM, Kirshon B, Cotton DB, Adam K, Doody K. The effects of magnesium sulphate therapy on Apgar scores. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1047-1048.
 58. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-269.
 59. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix haemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* 1992;7:70-76.
 60. Spinillo A, Capuzzo E, Cavallini A, Stronati M, De Santolo A, Fazzi E. Preeclampsia, preterm delivery and infant cerebral palsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:151-155.
 61. Ghoneim MM, Long JP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970;32:23-27.
 62. Koinig H, Wallen T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87:206-210.
 63. Duley L, Mahomed K. Magnesium sulphate in eclampsia. *Lancet* 1998;351:1061-1062.
 64. Catanzarite V, Quirk JG, Aisenbury G. How do perinatologists manage preeclampsia? *Am J Perinatol* 1991;8:7-10.
 65. Chuikshank DP, Varmer MW, Pitkin RM. Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulphate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:685-688.
 66. Kynczl-Leisure M, Cibils LA. Increased bleeding time after magnesium sulfate infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1293-1294.
 67. Assaley J, Baron JM, Cibils LA. Effects of magnesium sulfate infusion upon clotting parameters in patients

CONVULSIONES ECLÁMPTICAS

- with preeclampsia. *J Perinat Med* 1998;26:115-119.
68. Leaphart WL, Meyer MC, Capeless EL, Tracy PB. Adenosine diphosphate-induced platelet activation inhibited by magnesium in a dose-dependent manner. *Obstet Gynecol* 1998;91:421-425.
 69. Saunders N, Hammersley B. Magnesium for eclampsia. *Lancet* 1995;8978:788-789.
 70. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:300-303.
 71. Ascarelli MH, Johnson V, May WL, Martin RW, Martin JN. Individually determined postpartum magnesium sulfate therapy with clinical parameters to safely and cost-effectively shorten treatment for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:952-956.
 72. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:728-733.
 73. Dommissie J. Phenytoin sodium and magnesium sulfate in management of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:10-13.
 74. McCarty MF. Complementary vascular protective actions of magnesium and taurine: A rationale for magnesium taurate. *Med Hypotheses* 1996;46:89-100.
 75. McCarty MF. Magnesium taurate for the prevention and treatment of pre-eclampsia/eclampsia. *Med Hypotheses* 1996;47:269-272.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Oscar Agüero, Jefe del Servicio de Investigaciones de la MCP, y al Dr. José Carlos Rosales, por su gentileza en la revisión del presente trabajo.