

SECCION INVESTIGACION, EDUCACION Y AVANCE CIENTIFICO

DISMINUCION DE RESPUESTA RELAJANTE DE LA VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS DE PACIENTES PREECLAMPTICAS AL SULFATO DE MAGNESIO

1,2 Dr. Robert Tejada
 1,3 Dra. Ana Roig
 1,3 Dra. Dolores Tejada
 1,3 Dra. Angela Halls;
 1,3 Dra. Viviam Rodríguez
 1,2 Dr. Sergio Bencosme

RESUMEN:

La preeclampsia constituye una fuerte carga de morbi-mortalidad materno-infantil en nuestro medio.² Se sabe que la causa del desarrollo de la preeclampsia es una disminución de la irrigación útero placentaria, y que ésta es proporcional a la severidad de la preeclampsia.⁹ Recientemente se ha evidenciado la participación del magnesio en la fisiopatología de esta enfermedad, observando que, además de su efecto vasodilatador directo, éste promueve la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras desde el endotelio de las venas umbilicales¹⁷ y disminuye el efecto vasopresor de sustancias endógenas;¹⁸ estos efectos son menores en productos de madres preeclámplicas.^{15,16} En el presente estudio se tomaron 24 pacientes con embarazo a término, 12 con preeclampsia y 12 normales; se determinaron los niveles séricos de magnesio antes de la administración de cualquier medicamento; tanto de las madres como de sus productos. Se tomó además una porción de cordón umbilical para evaluar la respuesta vasomotora IN VITRO de la vena umbilical a dosis crecientes de sulfato de magnesio. No se encontró diferencia significativa entre los niveles de magnesio sérico de ambos pares de grupos; recién nacidos entre sí y maternos entre sí. Se observó una respuesta relajante de la vena umbilical de recién nacidos de madres preeclámplicas significativamente menor al administrar sulfato de magnesio. Es posible que la reactividad constrictiva de las venas umbilicales de recién nacidos de preeclámpticos juegue un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad.

Magnesio sérico Preeclampsia Respuesta relajante Vena umbilical aislada

ABSTRACT:

Preeclampsia is a significant cause of maternal-newborn morbi-mortality in our environment.² It is known that the cause of development of preeclampsia is a reduction in utero-placental blood irrigation and this has a direct proportion with the severity of the preeclampsia.⁹ Recently, some evidence has emerged about the participation of magnesium in the pathophysiology of this disease, observing that, in addition to its direct vasodilator effect, it promotes the release of vasodilator prostaglandins from the endothelium of umbilical veins¹⁷ and decreases the vasopressor effects of endogenous substances;¹⁸ these effects are minimized in newborns of preeclamptic mothers.^{15,16} In the present study 24 patients with final pregnancy were taken, 12 with preeclampsia and 12 normal. Magnesium serum levels were determined in the mothers and their newborns before administration of any drug. A portion of the umbilical cord was taken to assay the vasomotor response of the umbilical vein IN VITRO to an accumulative dose of magnesium sulfate. There was no significant difference between the levels of serum magnesium within both pairs of groups: between newborn groups and mother groups. A reduced vasodilator response of the umbilical vein IN VITRO of preeclamptic newborns to magnesium sulfate was observed. It is possible that the increase vasoconstrictive reactivity of the umbilical vein of preeclamptic newborns play an important role in the pathophysiology of this disease.

Serum magnesium Preeclampsia Vasodilator response Umbilical vein in vitro

1. Centro de Biología Humana y Experimental. Centro de Investigaciones, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, R.D.
2. Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, Santiago, R.D.
3. Médico General, egresado promoción 1988, Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, R.D.

INTRODUCCION

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que ocurre generalmente después de las 24 semanas de gestación y se caracteriza por hipertensión, edema, proteinuria, alteración del tiempo de coagulación e irritabilidad del sistema nervioso central.^{1,2} Cuando progresa a una fase convulsiva se denomina eclampsia.³

Aproximadamente el 7% de las embarazadas desarrollan preeclampsia.^{1,3} Esta enfermedad es causa frecuente de partos

prematuros y recién nacidos de bajo peso.⁴ Asimismo, los riesgos de mortalidad materna aumentan en relación a la gravedad de la enfermedad.²

En una embarazada normal existen varios cambios fisiológicos. A nivel cardiovascular el gasto cardíaco aumenta un 50%, el volumen intravascular aumenta un 40%, la presión arterial disminuye y la frecuencia cardíaca aumenta 10-15 lat/min.^{1,5}

A nivel renal hay aumento del flujo sanguíneo, del índice de filtración glomerular (IFG) y de la producción de renina.¹ La renina plasmática de la embarazada es principalmente de origen renal, aunque además se produce en corión y miometrio. El líquido amniótico posee grandes cantidades de prorenina (renina inactiva), pero actualmente no se conoce cuál es su papel fisiológico.⁶

En 1929, Beker postuló sobre una disminución del flujo útero-placentario durante la preeclampsia y en 1948 lo demostró radiológicamente⁷ y en 1953, Browe y Weall demostraron que dicho flujo está disminuido en un 33%.⁸ Luego, en 1960, Landesman y col. demostraron que el grado de severidad de la preeclampsia es proporcional a la reducción del flujo sanguíneo placentario,⁹ aunque ya para 1940 Ogden y col. habían provocado experimentalmente toxemia en perras, por construcción parcial de la arteria uterina.¹⁰

Aunque no está totalmente claro, se cree que la renina juega un papel importante en el control del flujo útero-placentario y lo hace estimulando la síntesis de angiotensina II con la consecuente liberación de ácido araquidónico y por consecuencia de prostaglandina E_2 [PGE_2], la cual tiene efecto vasodilatador y contrarresta la acción vasoconstrictora de la angiotensina II.

Se ha demostrado que tanto la PGE_2 COMO LA PGI_2 ¹²⁻¹⁴ están disminuidas en pacientes preeclámpicas en comparación con embarazadas normales,¹⁵ y que ésta [PGI_2] juega un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia, por su función vasodilatante e inhibidora de la agregación plaquetaria.¹⁶

Aunque el sulfato de magnesio ($MgSO_4$) ha sido usado ampliamente por décadas como tratamiento en la preeclampsia, es actualmente que se conoce su participación fisiopatológica en esta enfermedad. Watson y col. observaron en cultivos de endotelio de venas umbilicales incremento de PGI_2 de 2-5 veces cuando se administraba dosis crecientes de $MgSO_4$.¹⁷

Anteriormente, Altura y col. demostraron que la deficiencia de Mg In Vitro potencializaba el vasoespasmo inducido por sustancias vasopresoras endógenas de vasos umbilicales.¹⁸ La embarazada normal que luego desarrolla preeclampsia tiene niveles séricos de Mg más bajos que la embarazada normal,¹⁹ pero también se han reportado niveles semejantes a los de embarazadas normales.²⁰

La embarazada normal es resistente a los efectos de infusiones de angiotensina, mientras que las que desarrollan preeclampsia poseen una respuesta aumentada a este péptido, aún algunas semanas antes de manifestarse clínicamente.²¹ Diversos estudios han evidenciado incremento de la renina activa y la angiotensina II durante la preeclampsia.²¹⁻²³ Aun cuando los niveles séricos de estas sustancias sean bajos, son importantes factores vasoconstrictores en la etiopatología de

la preeclampsia.²⁴⁻²⁵

Además de establecida una disminución del flujo útero-placentario, existen ciertas lesiones placentarias que favorecen el paso de tromboplastina a la circulación general, acumulándose fibrina en los glomérulos con hallazgos de marcado engrosamiento del endotelio, llegando a obstruir casi totalmente la luz capilar.²⁶⁻²⁷

En la toxemia se encuentra aumentado el factor natriurético atrial, pero su efecto diurético y natriurético se encuentra neutralizado por el daño renal.²⁸

Con el presente trabajo se pretende aportar datos que contribuyan al entendimiento de la fisiopatología de la preeclampsia correlacionando los niveles séricos de Mg del binomio madre-recién nacido de preeclámpica y el efecto vasomotor directo del magnesio sobre la vena umbilical.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron 24 pacientes femeninas entre 15 y 30 años que cursaban con embarazo a término, 12 con embarazos normales y 12 con preeclampsia, clasificadas como tal en la emergencia del Departamento de Gineco-Obstetricia del HRUJMCB, y previa a la administración de cualquier medicamento.

Se obtiene una muestra de sangre para medir niveles séricos de magnesio, se evalúa la tensión arterial y el grado de edema de miembros inferiores; además de la orina para medir proteinuria. En sala de partos se toma una muestra de sangre fetal y una porción de cordón umbilical, la cual se transporta del hospital al laboratorio del Centro de Biología Humana y Experimental en una solución Buffer Krebs modificada a 4°C. Se disecciona la vena del cordón umbilical, se obtienen pequeños segmentos de 4mm de longitud y se colocan en un plato de Petrit con solución buffer y un burbujeo de O_2 al 95% con una temperatura de 37°C.

Se coloca la cadena de anillos en una cámara de órgano aislado, la cual contiene solución buffer Krebs modificada y burbujeo constante de O_2 . Se conecta a un miógrafo isométrico, se deja estabilizar el sistema y luego se administran dosis crecientes y acumulativas de SO_4Mg a concentraciones conocidas de microgramos por mililitro; se espera la respuesta; considerando vasoconstricción a una deflexión por encima de la basal y vasorelajación por debajo de ésta.

El grado de la respuesta vasomotora se determina mediante el promedio de las respuestas ($n=6$) expresado en miligramos con respecto a la basal, mientras que los niveles séricos de magnesio para las madres y los recién nacidos se determina directamente por colorimetría.

La solución buffer Krebs modificada contiene las siguientes sustancias en milimoles por litro: NaCl 118; KCl 4.7; $CaCl_2$ 25; SO_4Mg 1.2; $NaHCO_3$ 25; KH_2PO_4 1.2 y $C_6H_{12}O_6$ 10. La solución de SO_4Mg se añade en una concentración creciente y acumulativa de 100, 200, 300, 400 y 500 mg/ml.

Se utiliza T-Student para comparar los promedios de los casos que tienen correlación directa como el binomio madre-recién nacido y para las que no guardan correlación se utiliza la prueba de Twosample-T. Se determina el grado de significancia estadística cuando $P \leq 0.05$.

RESULTADOS

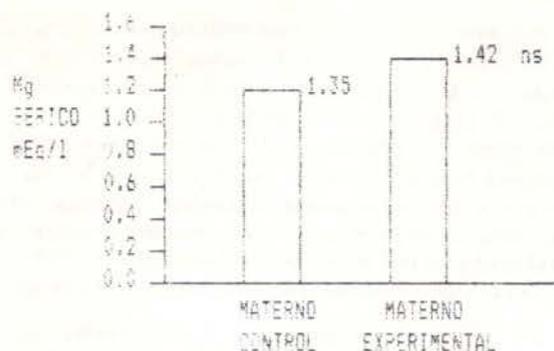


FIGURA No.1: Promedio del Magnesio Sérico Materno-Control (1.35 ± 0.19) y Materno-Experimental (1.42 ± 0.22). $p = 0.41$.

ns = no existe diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de ambos grupos.

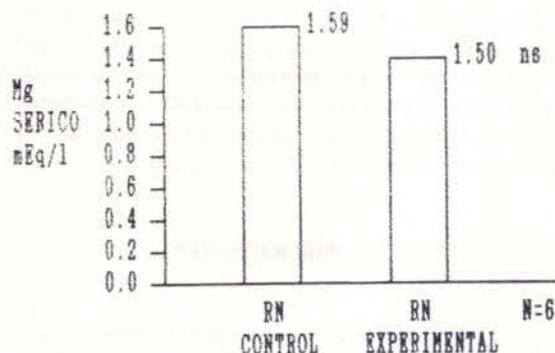


FIGURA No.2: Promedio del Magnesio Sérico Recién Nacido-Control (1.59 ± 0.23) y Recién Nacido-Experimental (1.50 ± 0.24). $p = 0.41$.

En relación a los niveles séricos de las madres control y experimental, se notó que no hubo correlación entre ellas y que sus niveles están en el nivel mínimo establecido en la literatura (Fig. 1).

Tabla No.1

Dosis $MgSO_4$ μ gr/ml	X% Resp. Control en mg.	X% Resp. Experimental en mg.
100	10.00	7.50
200	30.83	20.00
300	43.33	28.33
400	56.66	36.66
500	88.33	54.16

Promedios de los porcentajes de respuestas relajantes de las venas umbilicales de los grupos control y experimental a dosis crecientes de sulfato de magnesio (N = 6).

X% = promedio de porcentaje de respuesta relajante μ gr/ml = microgramos por mililitros.

En un ensayo previo al experimento se determinó la dosis mínima de sulfato de magnesio que produjo una respuesta significativa siendo de 100 mgr/ml, estableciéndose 5 dosis crecientes y acumulativas de SO_4Mg de 100, 200, 300, 400 y 500 mgr/ml, y la respuesta máxima al administrar 500 mgr/ml.

En el grupo control se notó un aumento progresivo en el promedio de las respuestas relajantes a medida que aumentaba la dosis de SO_4Mg . Se obtuvo una respuesta promedio máxima de relajación de 88.33 mg al administrar la dosis máxima de 500 mgr/ml. El comportamiento del grupo experimental en términos generales fue similar pero con menor intensidad de respuesta promedio para cada dosis y con una respuesta máxima de relajación de 54.16 mg (Fig. No. 3).

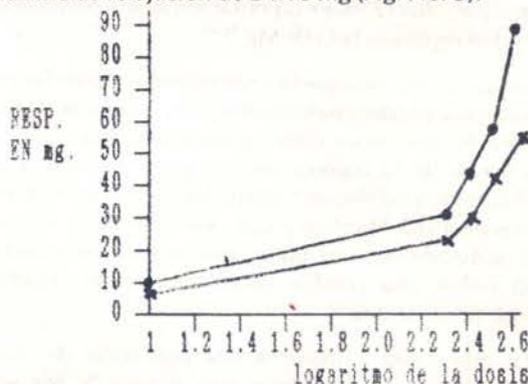


FIGURA No.3: Representación en miligramos de la respuesta relajante de las venas umbilicales de recién nacidos de ambos grupos (control y experimental) obtenidas mediante la administración de dosis crecientes de sulfato de magnesio. $p = 0.035$.

DISCUSION

La vena umbilical de productos de madres normotensas responde con mayor intensidad vasorelajante al sulfato de magnesio, en comparación con la vena umbilical de productos de madres preeclámpticas (Fig. 3 y tabla 1). El efecto vasodilatador inducido por incremento de los niveles de magnesio en el medio líquido de vasos sanguíneos aislados no se debe a cambios en la osmolaridad.²⁹ Una reducción de la concentración del magnesio extracelular en vasos aislados produce vasoconstricción y potencializa los efectos presores de la angiotensina II y norepinefrina.^{18,30} Se ha postulado que el influjo de calcio a las células musculares lisas aumenta en soluciones deficientes de magnesio, resultando en un incremento del tono vascular. Cuando se incrementan las concentraciones de magnesio la dilatación registrada podría explicarse por una reducción en el influjo de calcio,³⁰⁻³¹ ya que el magnesio inhibe el flujo intracelular de calcio y promueve su secuestro, efectos que favorecen la relajación vascular.²⁹⁻³² Se ha visto que la infusión de $MgSO_4$ in vitro e in vivo, provoca un aumento en la producción de PGI_2 , potente vasodilatadora.¹⁷ Aún no está claro si el efecto dilatador del Mg es directamente sobre la pared o es a través de la presencia de PGI_2 .³³ De todas maneras en las pacientes preeclámpticas se produce menos cantidad de PGI_2 que en las pacientes normales¹²⁻¹⁷ y la deficiencia de Mg en estas pacientes potencializa el efecto presor de sustancias endógenas.¹⁸

La respuesta motora de la vena umbilical es pobre si se compara con otros vasos de la economía, y esto guarda relación directa con el pobre componente muscular de la vena.³² En la figura 2 se observa que no hubo relación entre las concentraciones de Mg sérico de ambos grupos maternos.

Se menciona que además del Mg que pasa al feto, muchos tejidos maternos, como las células musculares aumentan durante el embarazo. Las células rojas aumentan en un 40%,³⁴⁻³⁵ aumenta la aldosterona y la deoxicorticosterona las cuales promueven la excreción de mg.³⁶⁻³⁷ Por lo que el Consejo Nacional de Investigación de los E.U.A. (NCR) recomienda una ingesta de 450-500 mg/día de Mg durante el embarazo y la lactancia.³⁸ En estudios realizados por la NCR muestra que sólo el 25% de la población americana consume la cantidad recomendada de Mg.³⁶⁻⁴⁰

La figura 3 muestra que la respuesta relajante de las venas umbilicales de productos de madres preeclámplicas al SO_4Mg es menor. Se desconoce cómo se encuentra el transporte de Mg a través de la barrera placentaria y si pudiera estar contribuyendo a la fisiopatología de la preeclampsia; de todas maneras en 1987 Thurhan y Col. observaron que existe un pasaje activo de este ión, planteando que en esta patología podría haber una posible modificación del estado de permeabilidad del Mg.⁴¹

En este estudio, frente a una población de madres normotensas y preeclámplicas con niveles de Mg sérico disminuidos, no hubo diferencia significativa entre los promedios de ambos grupos (Fig. 1). Sin embargo, el Mg sérico de sus productos se encuentra en niveles normales (Fig. 2). Esto podría deberse a la demanda de Mg intracelular que se requiere para el crecimiento y desarrollo fetal.⁴²

Consideramos interesante que dado las necesidades fetales, éstos mantengan niveles adecuados de magnesio a pesar de que sus respectivas madres tuvieran niveles de Mg séricos disminuidos.

Aún cuando el presente trabajo no fue diseñado para trazar pautas en el tratamiento de la preeclampsia, nos complace comprobar el gran interés investigativo que existe en nuestro país en el campo de esta patología y en el del ión magnesio, a través de 5 trabajos publicados en Acta Médica Dominicana.⁴³⁻⁴⁷

Uno de los trabajos resalta la importancia del magnesio en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y señala los efectos altamente negativos a que conlleva el tratamiento básico con digitálicos y diuréticos al contribuir éstos con un estado de hipomagnesemia.⁴³

En otro sentido, es de interés notar que en una revisión nuestra del magnesio, discutimos el papel del magnesio como sustrato indispensable en el aporte energético de la célula miocárdica a través del desdoblamiento del ATP, situación esta de suma importancia en la fisiopatología de la ICC.⁴⁸

En relación a la esfera de acción de las prostaglandinas, Sánchez Ramos y col. señalan sobre el papel de la aspirina como inhibidor del tronboxano A_2 y la prostaciclina (PGI_2) y demostraron la disminución de la sensibilidad vasoconstrictiva a la angiotensina II con dosis bajas de aspirina.⁴¹

En el presente estudio se indica sobre el papel del magnesio favoreciendo la producción de prostaglandinas I_2 , PGI_2 , potente vasodilatadora, que contrarresta el estado de

hipersensible y vasopresora típica de la preeclampsia.

En otro orden de ideas se plantea en la revisión bibliográfica de Lindheimer y Katz sobre Hipertensión y Embarazo, que aunque no está claramente definido el mecanismo último, el sulfato de magnesio es el medicamento de elección en Norteamérica para signos premonitorios de convulsiones o eclampsia franca.⁴⁵ En igual orden neurológico, en otro trabajo realizado en el país no se evidenció ventaja clínica terapéutica con el uso del sulfato de magnesio en comparación con el diazepam en los estados de preeclampsia severa a no ser por razones económicas representadas en el primero.⁴⁶

En una revisión posterior mencionamos que la disminución de prostaglandinas I_2 (PGI_2) evidenciada en las pacientes preeclámplicas tiene dos efectos marcados en la fisiopatología de esta enfermedad: el primero se relaciona con el potente efecto vasodilatador ya mencionado de esta prostaglandina y el segundo con relación al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de la misma; de este modo mantiene un papel protector, de tromborresistencia de la superficie del endotelio vascular impidiendo la adherencia y agregación plaquetaria. Es así que una disminución de PGI_2 trae consigo adherencias plaquetarias, vasoconstricción y obliteración microvascular, que son componentes esenciales en la fisiopatología de esta enfermedad y en el origen de las convulsiones eclámpicas.⁴⁷

BIBLIOGRAFIA

1. Ferris T.F.: Toxemia and hypertension. Medical Complication during pregnancy. New York, 1983.
2. Iglesias, J; Gonzalez-Merlo, J: Obstetricia. Editorial Salvat, 2da. edición, 1985.
3. Lindheimer, MD; Katz, AI: Hypertension and pregnancy. Hypertension, chapter 55, 2nd edition, McGraw-Hill Book 183.
4. Spisso, K; Harbert, G; Thiagarajah, S: The Use of Magnesium Sulfate as the Primary Tocolytic Agents to Prevent Premature Delivery. Am J Obst Gynecol, 147: 840-845, 1983.
5. Chesley, L: Renal Function during Pregnancy: in Carey, Modern Trends in Human Reproductive Physiology. Butte-worths, London, 1983.
6. Sealey, JE; Atlas, SA; Laragh, JH: Prorenin and other large molecular weight forms of renin. Endoc Rev 1: 365, 1980.
7. Beker JC: Aetiology of eclampsia. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 56: 756, 1984.
8. Browne, JCM; Veall, N: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive woman. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 60:141, 1953.
9. Landesmann, R; Knapp, RC: Na 24 uterine muscle clearance in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 80:92-103, 1960.
10. Ogden, E; Hildebrand, GJI; Page EW: Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus. Proc Soc Exp Biol Med. 43:49, 1940.
11. Francisco, LL; Ferris, TF: The effect of captopril on uterine PGE synthesis and fetal mortality. Circ Res (ionpress).
12. Brah, AR, RP Goodman, YA; Fitzgerald: Prostacyclin in Pregnancy. Raven, New York 71-77, 1983.

13. Bodzenta, A; Thomson, JM: Prostacyclin activity in Amniotic Fluid in Preeclampsia. *Lancet*, 2:650, 1980.
 14. Bussofino F; C Benedetto; M Massobrio, G; Camissi: Maternal Vascular prostacyclin Activity in Amniotic Fluid in Preeclampsia. *Lancet* 11: 702, 1980.
 15. Remuzzi, G; Marchessi, D; Zoja, C; Muratore, D; Mecca, G; Misiani, Rossi, F; Barbato, M; Capetta, P; Donati, MB; de Gaetano G: Prostaglandins. 20: 105-110, 1980.
 16. Moncada, S; J Vane; *N Engl J Med* 300: 1142-1147, 1979.
 17. Watson K, C Moldow, P Ogburn, H Hacob: Magnesium Sulfate: Rationale for its Use in Preeclampsia. *Proc Nat Acad Sci. USA*, 83: 1075-1078, 1986.
 18. Altura BM; BT Altura; A. Carella: Magnesium Deficiency Induced Spasms of Umbilical. Vessels: Relation to Pre-Eclampsia, Hypertension. Growth Retardation. *Science*, 221: 376-377, 1983.
 19. Anderson, KE; L Bengtsson, j Gustafson, I: Ausson The Relaxing Effect of Terbutaline on the Human Uterus During Term Labor. *Am J Obstet Gynecol*, 121: 602, 1975.
 20. Chesley, L.C.: Parenteral Magnesium Sulphate and the Distribution, Plasma Levels, and Excretion of Magnesium. *Am J Obstet Gynecol*, 131: 1, 1979.
 21. OG, F; Dowd, AJ; Caldwell, BV; Speroff, L: The effect of angiotensin II intravenous infusion on plasma renin activity and prostaglandins A, E and F levels in uterine vein of the pregnant monkey. *Prostaglandins*. 6:271, 1974.
 22. Chesley, LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.
 23. Lindheimer, MD; Katz, AI: The renal response to pregnancy: The Kidney, 2da ed, Philadelphia, Saunders, 1981.
 24. Lindheimer, MD; Katz, AI: Pathophysiology of preeclampsia. *Annu. Rev. Med.* 32: 273-289, 1981.
 25. Remuzzi, G; Marchesi, S; Zoja, C; Schieppat, A; Mecca, G; Donati, MB; de Gaetano, G; Misiani, R: Altered regulation of prostacyclin (PGI₂) Activity in severe preeclampsia. *Abstr 8th. Int. Cong. Nephrol, Athens*, 7-12, 1981.
 26. Gallery, ED; Ross, S; Hunyor, SN; Gyory, AZ: Predicting the development of pregnancy-associated hypertension. The place of standardized measurement. *Lancet*, 1:1273-1275, 1977.
 27. Fisher, KA; Luger, A; Spargo, BH; Lindheimer, MD: Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlations and late prognosis. *Medicine*, 60:627-287. 1981.
 28. Anderson, J: Atrial natriuretic peptide concentration in preeclampsia. *Brit Med J*, 295: 443-444, 1987.
 29. Altura, BM; Altura, BT: Magnesium ion and the Contraction of Vascular Smooth Muscle: Relationship to Some Vascular Disease. *Fed. Proc.* 40: 2672-2679, 1981.
 30. Karaki, H; Hatano, K; Weiss, GB: Effect of magnesium on 45 Ca²⁺ uptake and release at different sites in rabbit aortic smooth muscle. *Pflugers Arch.* 398:27-32, 1983.
 31. Turlapaty, PD; Altura, BM: Extracellular magnesium ions control calcium exchange and content of vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 52: 421-423, 1978.
 34. Valenzuela, G; Munson, L: Magnesium and Pregnancy. *Magnesium*, 6: 128-135, 1987.
 38. Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board, Commission of Life Science, National Research Council: Recommended Dietary Allowances. 9th ed. Washington, D.C., National Academy Press, 1980.
 40. Pao, EM; Micke, SJ: Problem Nutrients in the United States. *Food Techno.* 35: 58-69, 1981.
 41. Thurnau, GR; Kemp, DV; Jarvis, A: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: A preliminar report. *Am J Obst Gynecol* 157: 1435-1438, 1987.
 42. Gunther, T: Functional compartmentation of intracellular magnesium. *Magnesium* 5: 53-59, 1986.
 43. Bonnet C, JA; Peña C, I; Alvarez A, FG; Ventura, DL: Niveles de magnesio plasmático en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. *Acta Médica Dominicana*; 9(1), 1987.
 44. Sánchez R, L; Jo O'Sullivan, M; Garrido C, J: Efectos de una dosis baja de aspirina sobre la respuesta presora a la angiotensina II en el embarazo humano. *Acta Médica Dominicana*: 9(2), 1987.
 45. Lindheimer, MD; Katz, A: Hipertensión en el embarazo. *Acta Médica Dominicana*: 8(3), 1986.
 46. Rodríguez, C; CM; Suero H; HJ; Peña A, CA; Cots, M, JM; García, CA; Camilo, MA: Sulfato de magnesio versus diazepam en el manejo de la pre-eclampsia severa. *Acta Médica Dominicana*: 12(5), 1990.
 47. Tejada, RT: Importancia del ión magnesio en el entendimiento actual de las ciencias médicas. Contribución al Desarrollo de la Infraestructura Científica y Tecnológica para la Implementación de Investigación en Ciencias Médicas en el Centro de Biología Humana y Experimental. P. 90-159. Tesis de Maestría de Investigaciones en Ciencias Médicas, FCS, PUCMM, Santiago, 1989.
-