



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESIS PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE GINECÓLOGO OBSTETRA**

**TEMA:**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**EFFECTOS ANTENATALES DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO NEUROPROTECTOR EN  
MUJERES CON PARTO PRETÉRMINO INMINENTE**

**AUTORES:**

**DR. CARLOS SANTIAGO CEPEDA PEÑA**

**DR. HERNÁN PATRICIO SABAY SALAZAR**

**DIRECTOR:**

**DR. ANTONIO DOMINGUEZ**

**QUITO, NOVIEMBRE 2013**

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, CARLOS SANTIAGO CEPEDA PEÑA Y HERNAN PATRICIO SABAY SALAZAR con C.I. 171355841-7 y 171473109-6 respectivamente autores del trabajo de graduación intitulado: "EFECTOS ANTENATALES DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO NEUROPROTECTOR EN MUJERES CON PARTO PRETÉRMINO INMINENTE " en la Facultad de Medicina:

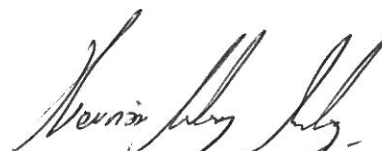
1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 15 de octubre de 2013



Dr. Carlos Santiago Cepeda Peña  
C.I. 171355841-7



Dr. Hernán Patricio Sabay Salazar  
C.I. 171473109-6

## INDICE GENERAL

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Sulfato de magnesio .....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Fisiología del magnesio.....	13
1.1.2. Absorción y excreción.....	14
1.1.3. Acciones fisiológicas .....	15
1.1.4 Efectos farmacológicos del sulfato de magnesio .....	16
<b>1.2. Anormalidades del Magnesio en el Metabolismo .....</b>	<b>19</b>
1.2.1. Hipomagnesemia.....	20
1.2.2. Hipermagnesemia.....	20
<b>1.3 Papel del glutamato .....</b>	<b>22</b>
1.3.1 Ciclo del Glutamato: .....	23
1.3.2. Receptores N-metil- D - aspartato (NMDA).....	25
<b>1.4. Uso del sulfato de magnesio en complicaciones obstétricas .....</b>	<b>28</b>
1.4.1 Eclampsia .....	28
1.4.2 Tocólisis en el parto pretérmino .....	30
1.4.3 La neuroprotección fetal .....	31
<b>1.5 Parálisis cerebral.....</b>	<b>37</b>
<b>1.6 Leucomalacia periventricular.....</b>	<b>41</b>
<b>1.7 Hemorragia intraventricular en el recién nacido .....</b>	<b>43</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....</b>	<b>45</b>
<b>3. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>47</b>
<b>4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>47</b>
<b>5. HIPÓTESIS.....</b>	<b>47</b>
<b>6. MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
<b>6.1. Diseño .....</b>	<b>47</b>
<b>6.2. Criterios de selección de los estudios y Estrategia de búsqueda.....</b>	<b>47</b>
6.2.1. Tipo de participantes de los estudios .....	48
6.2.2. Tipo de Intervención.....	48

6.2.3. Tipos de medidas de resultados .....	48
6.3.4. Términos de búsqueda .....	49
<b>6.4. MÉTODOS DE REVISIÓN .....</b>	<b>49</b>
6.4.1. Elegibilidad de los estudios.....	49
6.4.2. Evaluación de calidad .....	49
<b>7. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS .....</b>	<b>51</b>
7.1 Resultados de la búsqueda .....	51
7.2. Razones para la exclusión de los estudios .....	52
7.3. Análisis de datos .....	52
<b>8. ESTUDIOS INCLUIDOS.....</b>	<b>53</b>
8.1. Descripción general de los estudios .....	54
<b>9. MEDIDAS DE RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
<b>10. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 6. ....</b>	<b>65</b>
<b>11. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>66</b>
11.1 Muerte fetal .....	66
11.2 Parálisis cerebral.....	67
11.3 Hemorragia intraventricular .....	67
11.4 Leucomalacia Periventricular.....	68
11.5 Sistema motor grueso .....	68
11.6 Resultados secundarios .....	69
11.6.1 Edema pulmonar.....	69
11.6.2 Parto por cesárea.....	70
11.6.3 Náusea y vómito .....	70
11.6.4 Depresión respiratoria.....	70
11.6.5 Corioamnionitis.....	70
11.6.6 Corticoides antenatales .....	71
11.6.7 Hemorragia posparto.....	71
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>72</b>
<b>13. CONCLUSIONES .....</b>	<b>76</b>
<b>14. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>77</b>

<b>15. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....</b>	<b>78</b>
<b>16. ABREVIATURAS.....</b>	<b>82</b>
<b>17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>84</b>
<b>18. ANEXOS.....</b>	<b>89</b>

### **TABLAS DE CONTENIDOS**

1. Comparación de las concentraciones séricas de Mg.....	21
2. Manifestaciones de la parálisis cerebral.....	39
3. Características de los estudios incluidos.....	57
4. Resultados primarios y secundarios de los diferentes estudios.....	58
5. Tabla de resumen de resultados de estudios.....	59
6. Tablas de valoración del riesgo de sesgo.....	63

### **FIGURAS**

1. Ciclo del glutamato.....	23
2. Excitabilidad de los receptores del NMDA.....	26
3. Fuentes de calcio en la lesión celular.....	36
4. Identificación de la elegibilidad de los estudios.....	51
5. Muerte fetal.....	67
6. Parálisis cerebral.....	67
7. Hemorragia intraventricular.....	68
8. Leucomalacia periventricular.....	68
9. Sistema motor grueso.....	69

## **EFFECTOS DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA NEUROPROTECCION FETAL**

### **EN EL PARTO PRETÉRMINO**

#### **RESUMEN**

El sulfato de magnesio ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ) es un compuesto químico utilizado en diferentes campos; a nivel médico, es una sal hidratada que se utiliza en procesos de trastornos de desequilibrio electrolítico. En la Obstetricia es uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial; por más de 60 años ha sido empleado en la profilaxis de crisis convulsivas en la preeclampsia, en el tratamiento en la eclampsia, como útero inhibidor y potencialmente como neuroprotector fetal.

La supervivencia de los infantes que nacen por parto pretérmino ha mejorado en la actualidad gracias a la administración antenatal de corticoesteroides y al empleo del surfactante pulmonar. Sin embargo la supervivencia se ve disminuida por el riesgo del empeoramiento del desarrollo neurológico ya que el sistema nervioso central del prematuro es vulnerable a la lesión isquémica, provocando parálisis cerebral, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, trastornos del sistema motor e inclusive la muerte por su fragilidad vascular.

A partir de la década de los ochenta, investigaciones de casos controles, proponen comprobar un efecto neuroprotector en los recién nacidos pretérmino, con la exposición antenatal del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ .

El objetivo de esta revisión sistemática de varias investigaciones realizadas en otros países, es determinar la eficacia del uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como agente neuroprotector cuando se administró a mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente al disminuir la parálisis cerebral, el deterioro de la función cognitiva, la hemorragia interventricular, disminuir la lesión a la hipoxia

de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular), y la disfunción motora en el recién nacido menor de 37 semanas.

La búsqueda de la información se realizó sobre la base de datos Cochrane, revistas médicas de importantes Sociedades de Obstetricia – Ginecología y buscadores electrónicos. Se llevó a cabo la investigación de estudios de ensayos clínicos controlados sobre efectos antenatales a la exposición de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en parto pretérmino inminente.

Luego del análisis de los estudios seleccionados, se concluyó que el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  es un agente neuroprotector para el feto cuando se administra a mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente.

## **INTRODUCCIÓN**

*"El parto pretérmino tiene una incidencia en alrededor del 5% al 10% de todos los embarazos a nivel mundial. En Ecuador la tasa varía del 4,9% al 7% es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal. Las complicaciones se agravan dependiendo del grado de prematurez y pueden prevalecer en años posteriores incrementando así el costo de los servicios de salud " (1).*

Los niños nacidos pretérmino, tienen mayor incidencia de muerte en las primeras semanas de vida en relación a los nacidos a término. Este grupo a menudo presenta lesiones en forma de parálisis cerebral (trastorno que reduce la capacidad de desarrollo normal de los recién nacidos, con lesión importante del sistema nervioso central), ceguera, sordera o discapacidades físicas (2).

Las mujeres con un inadecuado control prenatal, presentan mayor probabilidad de parto pretérmino (3). *"En nuestro país, se reporta que no asistir por lo menos a cinco controles prenatales, incrementa el riesgo" (3).*

El riesgo de parálisis cerebral, en los recién nacidos de muy bajo peso es del 10%, distribuidos en tercios iguales entre las formas leve, moderada y grave. En prematuros extremos se ha observado entre 80 a 100 veces más probabilidades de presentar parálisis cerebral, que los nacidos a término (4). El principal factor de riesgo de parálisis cerebral infantil es la inmadurez, hipoxia, sumado al bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 gramos). En gestantes de menos de 28 semanas el riesgo es del 10% (70 veces más que a término), 6% entre 28 - 29 semanas (40 veces más que a término), y de 1,4% entre 30 - 33 semanas (5).

Esta asociación se debe, a que en el sistema nervioso central del prematuro, existe fragilidad de las estructuras vasculares a nivel de la matriz germinal, escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento muy importante de la sustancia gris (6).

El empleo de sulfato de magnesio se inició en el control de las crisis eclámpicas. Es uno de los medicamentos más comúnmente utilizados en la práctica obstétrica actual y de costo bajo. Durante los últimos años, hay innumerables estudios que investigan la eficacia del sulfato de magnesio para el manejo de la preeclampsia, profilaxis de las crisis convulsivas en el embarazo, parto pretérmino, y más recientemente para la prevención de la parálisis cerebral. La mayoría de estas pruebas, apoyan el uso de sulfato de magnesio, como el fármaco de elección para la prevención y el tratamiento de la eclampsia. Por otra parte, los estudios han demostrado que, el sulfato de magnesio tiene un efecto de reposo a nivel del útero grávido, aunque con el tiempo se desmintió su papel como tocolítico. A pesar de estos debates en curso, el sulfato de magnesio ha resistido el paso del tiempo, al hacer una contribución importante para mejorar la salud de las mujeres embarazadas y los recién nacidos (7).

Estudios en animales en 1990, identificaron una asociación entre el sulfato de magnesio y efectos neuroprotectores. En la misma década se publicó un estudio de casos y controles que sugirió una asociación entre el uso de sulfato de magnesio y la reducción de la parálisis cerebral en los bebés extremadamente prematuros (7).

En los primeros años del siglo XXI, los estudios que examinaron el impacto del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  sobre la neuroprotección mostraron que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  reduce significativamente el riesgo de parálisis cerebral, y no aumentó el riesgo de muerte materna (8).

Como la asociación entre el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y un menor riesgo de lesión cerebral fue señalada en los estudios observacionales en los que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  se dio para tocólisis o preeclampsia, los regímenes de tratamiento utilizado con estos fines en gran parte guiaron a los regímenes utilizados en los ensayos para la neuroprotección del feto (8).

## **1. MARCO TEÓRICO**

El conocimiento de la parálisis cerebral se describe desde la década de los ochenta por el cirujano británico William Little, quien declaró que todos los casos de esta patología se debieron a eventos durante el parto. A finales de 1980, los datos de observación de resultados secundarios de estudios con bebés de bajo peso al nacer, describieron una asociación entre la exposición del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y una disminución de resultados neurológicos adversos en los infantes. Se observó una disminución de la tasa de hemorragia intraventricular en bebés de bajo peso al nacer de mujeres con preeclampsia expuestas al  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , en comparación con los nacidos de mujeres sin la patología y sin su intervención. Al igual forma otras hipótesis de que la hemorragia intracraneal puede dar lugar a parálisis cerebral y la asociación entre la menor

tasa de hemorragia intraventricular en cuadros clínicos de preeclampsia podría explicarse por la exposición a  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . Poco después, un estudio de mujeres sin preeclampsia, se encontró una menor tasa de hemorragia intracraneal en niños nacidos de mujeres expuestas a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  para tocólisis, en comparación con los bebés nacidos de mujeres sin esta intervención (9).

### **1.1 Sulfato de magnesio**

El uso del sulfato magnésico ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ) fue reportado desde 1916, actualmente es uno de los medicamentos más utilizados en la práctica obstétrica; inicialmente fue utilizado para el control de crisis convulsivas en la eclampsia, de esta manera el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  fue ganando popularidad en los estudios de casos controles por el mejoramiento de la morbilidad, mortalidad materna; hasta la actualidad son más de 40 años durante los cuales no se han realizado estudios científicos rigurosos sobre el  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . Desde que la droga fue establecida y aprobada para el tratamiento de elección de la eclampsia, otros hallazgos han demostrado efectos depresores en la fibra muscular del útero gravídico, convirtiéndose en su momento como una potencial terapia tocolítica ya superada por otros fármacos (7).

El sulfato de magnesio, puede elaborarse a partir de magnesio y ácido sulfúrico, según la siguiente reacción:  **$\text{Mg} + \text{H}_2\text{SO}_4 = \text{SO}_4\text{Mg}$**

En las preparaciones medicinales se lo utiliza como solución acuosa; se emplea la forma hidratada porque estos cristales de esta sal tienen una fuerte afinidad química por la humedad (7).

La asociación entre el sulfato de magnesio y un menor riesgo de lesión cerebral, fue descrita por primera vez en los estudios observacionales en los que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  se utilizaba como tocolítico y / o anticonvulsivante en la preeclampsia.

En la década del ochenta y noventa ya se describen varios estudios retrospectivos: Asociación entre la exposición a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y una disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos de muy bajo peso. En un estudio de casos y controles comprobaron que la incidencia de parálisis cerebral era significativamente menor cuando las madres habían recibido  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anteparto. A partir de estos resultados iniciales, se realizaron estudios multicéntricos controlados con placebo que confirmaron un menor riesgo de parálisis cerebral (10).

En todos los ensayos donde el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  intravenoso fue utilizado, hubo una variación en la dosis de carga, mantenimiento, en los tiempos de tratamiento y en la repetición del mismo (10).

El sulfato de magnesio se administró cuando el nacimiento fue planeado o esperado dentro de las 24 horas, con una mediana hasta el nacimiento de tres horas y 47 minutos, régimen óptimo de sulfato de magnesio prenatal para la neuroprotección del feto (10).

El estudio (The Collaborative Eclampsia Trial Group 1995) confirmó que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  es el fármaco de elección en el tratamiento de la eclampsia. Se utilizaron dos regímenes de sulfato de magnesio, con diferentes tasas de éxito en el control de convulsiones posteriores (11).

La preeclampsia una complicación médica frecuente en el embarazo, y puede ocurrir en cualquier momento durante la segunda mitad del embarazo o las primeras semanas después del parto. Cerca de una de cada diez mujeres tendrán presión arterial elevada en algún momento durante el embarazo, y se calcula que la preeclampsia complica entre el 2% y el 8%

de los embarazos. La preeclampsia es un trastorno multisistémico que generalmente se asocia con una presión arterial elevada (hipertensión) y proteinuria. Cuando es grave, puede afectar el hígado, los riñones, el sistema de coagulación o el cerebro de la mujer embarazada, la placenta también puede ser afectada, provocando un mayor riesgo de desprendimiento placentario, crecimiento deficiente y parto pretérmino para el recién nacido. Para muchas mujeres con preeclampsia leve, el resultado es bueno, pero la enfermedad grave puede provocar la muerte o problemas graves para la mujer o el recién nacido, o ambos (11).

La eclampsia, que es la aparición de convulsiones tónico clónicas conjuntamente con el síndrome de la preeclampsia, es una complicación grave del embarazo. Cerca de un tercio de las mujeres tendrán su primer ataque después del parto del recién nacido. Se calcula que la eclampsia complica alrededor de uno de 2.000 partos en Europa y otros países de ingresos altos y de uno en 100 a 1.700 partos en los países de ingresos medios y bajos; se la asocia con alrededor de un 10% de las muertes maternas y se estima que 50.000 mujeres mueren cada año tras una convulsión ecláptica. Los anticonvulsivantes se han usado durante mucho tiempo para las mujeres con eclampsia, con la convicción de que el control de los ataques mejoraría el resultado. Recientemente también se ha recomendado para prevenir la aparición de eclampsia en las mujeres con preeclampsia (11).

Cuando se introdujo por primera vez el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  para las mujeres con eclampsia, este fue administrado por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea, y en dosis relativamente bajas. Por ejemplo, en un primer informe, la dosis total administrada varió de 2 gramos (g) a 6 g. Debido a la preocupación acerca de la toxicidad, durante los 20 años posteriores, la dosis fue generalmente de 10 g a 12 g durante 24 horas. Posteriormente, se argumentó que las dosis

más grandes no sólo podían ser seguras, sino también tener un efecto terapéutico mayor, y se sugirió que a las mujeres se les administrara una inyección intramuscular de 10 g seguida de 5 g cada seis horas. Luego de observar que las concentraciones en plasma se elevan lentamente después de una inyección intramuscular, Pritchard sugirió el cambio de la dosis de inicio a 4 g mediante inyección intravenosa, y el aumento de la dosis de mantenimiento cada cuatro horas. Este régimen todavía se usa ampliamente, en particular, en países en vías de desarrollo, donde a menudo no se dispone de recursos para apoyar la administración intravenosa (12).

Las desventajas potenciales de la vía intramuscular son el dolor y la infección en el sitio de aplicación. Una alternativa es administrar el régimen de mantenimiento mediante infusión intravenosa. Con este régimen, la dosis normal de inicio también es de 4 g, seguida de una infusión de 1 g por hora. Este régimen intravenoso estándar es utilizado ampliamente en muchos países. También se ha sugerido el aumento de la dosis de inicio a 6 g y una infusión a 2 g por hora esquema propuesto por Sibai (12).

En 1984, Sibai y colegas examinaron tres regímenes de sulfato de magnesio. Todas las mujeres que recibieron régimen de Pritchard tenían concentraciones séricas de magnesio en niveles terapéuticos, mientras que de las mujeres con el régimen de Zuspan no tuvieron concentraciones séricas terapéuticas. Incluso en el grupo de mujeres que recibieron sulfato de magnesio 2 g/hora por vía intravenosa como terapia de mantenimiento, las concentraciones séricas fueron subterapéuticas en las primeras 3 horas (12). El Parkland Memorial Hospital, en 1984 examinó el progreso de 245 mujeres con eclampsia con el régimen de Pritchard, donde el 2% requirió tratamiento anticonvulsivo adicional. Con el régimen de Pritchard, una de cada 800 mujeres tuvieron eclampsia con fenitoína, una de cada 90 mujeres tenían eclampsia, y cuando

Sibai utiliza régimen de Zuspan como profilaxis de preeclampsia, una de cada 100 mujeres tuvieron preeclampsia (12). En el Estudio Colaborativo de Eclampsia, el 67% de las mujeres recibieron el régimen de Pritchard y el 33% recibió régimen de Zuspan. En el grupo de mujeres que recibieron sulfato de magnesio en lugar de fenitoína (87% recibieron el régimen de Pritchard y el 13% del régimen de Zuspan ) la tasa de recurrencia de convulsiones fue de 5,7%. En contraparte entre las mujeres que recibieron sulfato de magnesio en lugar de diazepam (50,5% en el régimen de Pritchard y 49,5% en el régimen de Zuspan), la tasa de convulsión recurrente fue 13,2%. Por lo tanto, la tasa de convulsiones recurrentes de régimen de Pritchard fue de 2,85% y del 23,8% para el régimen de Zuspan. Para las mujeres que recibieron diazepam la tasa recurrente de convulsión fue de 27,9% y 7,1% para las de fenitoína. Cuando se comparó el diazepam con  $SO_4Mg$ , el éxito de sulfato de magnesio fue en 50,5% de las mujeres que recibieron el régimen de Pritchard (12). Con respecto a la mortalidad materna en este estudio, la tasa de mortalidad fue del 5,1% para el diazepam y el 5,2% de la fenitoína. La tasa de mortalidad materna en el grupo de mujeres que recibieron sulfato de magnesio en lugar de fenitoína fue del 2,6%. En el grupo de mujeres de sulfato de magnesio en comparación con el diazepam, la tasa de mortalidad materna fue de 3,8%, En consecuencia, el régimen de Pritchard tuvo una tasa de mortalidad materna del 2,1%, mientras que para el régimen de Zuspan la tasa fue de 5,4% (11).

En el estudio Collaborative Eclampsia Trial, el trabajo de Sibai, y la investigación en el Parkland Memorial Hospital muestra que el régimen de Zuspan es ocho veces menos eficaz que el régimen de Pritchard en la prevención de convulsiones en la preeclampsia y la eclampsia. La mortalidad materna fue 2,5 veces mayor en las mujeres que recibieron el régimen de Zuspan

en comparación de aquellas del régimen de Pritchard. Cuando se utiliza la terapia intravenosa, la dosis de carga debe ser de 4 g, con 1 g/hora como terapia de mantenimiento (12).

Sobre la base de estos estudios se obtiene una dosis experimental para iniciar los estudios del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en la neuroprotección. Las concentraciones normales de magnesio ( $\text{Mg}_2$ ) son de 1,5 – 2,5 mEq/L, con un tercio unido a las proteínas plasmáticas (13). Las concentraciones totales de magnesio sérico definido para el tratamiento de convulsiones eclámpticas es de 3,5 - 7 mEq/L, que se puede conseguir mediante la administración de 4 - 6 g dosis de carga seguido de 2 g/hora, por vía intravenosa (13).

*“Duley en el estudio Magpie señala que el monitoreo clínico (reflectividad osteotendinosa, frecuencia respiratoria y gasto urinario) realizado por personal médico y de enfermería debidamente entrenado es suficiente para evaluar el empleo seguro del sulfato de magnesio y no es necesario su monitoreo sérico” (13).*

*“El  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , para la neuroprotección es muy rentable. Conde –Agudelo y Romero estima que el costo para la prevención de un caso de parálisis cerebral con  $\text{SO}_4\text{Mg}$  puede ser \$ 10,291. Por el contrario, el coste de vida media de la parálisis cerebral se estima en casi \$ 1 millón” (14).*

### **1.1.1 Fisiología del magnesio**

El magnesio ( $\text{Mg}_2$ ) es el segundo catión más abundante del espacio intracelular. Es esencial para el cumplimiento de muchos procesos enzimáticos y sobre todo interviene en la transmisión neuroquímica, la excitabilidad muscular, la síntesis de la energía, el metabolismo de los carbohidratos, la excitabilidad cardíaca, la contractura muscular, la liberación de neurotransmisores, la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y del ácido desoxirribonucleico (ADN) (7).

La concentración en una persona de 70 kilos es alrededor de 2.000 mEq, el 50% se encuentra a nivel del tejido óseo, un 27% en el músculo y un 19% en el tejido blando y menos del uno por

ciento se encuentra en el sistema circulatorio (7). El 45% del  $Mg_2$  se encuentra en el líquido intracelular como un catión y el 55% restante en el espacio extracelular. En el medio intracelular se estima que está presente en un rango de 2,5 a 15 mmol/kg. Las concentraciones en el plasma son de 0,75 a 1,1 mM (1,5 a 2,2 mEq/litro), con dos terceras partes como catión libre y un tercio unido a las proteínas. El magnesio en sus distintos compartimentos, pueden variar de manera independiente en sus concentraciones; cuando existe un déficit en uno de ellos, no se presentan cambios significativos que alteren las características del otro (7).

### **1.1.2. Absorción y excreción**

El adulto promedio ingiere de 10 a 20 mmol de  $Mg_2$  diario (250 a 350mg/día), y de éste aproximadamente un tercio es absorbido por el tracto digestivo. La absorción ocurre en la porción superior del intestino delgado y colon (7).

El  $Mg_2$  es secretado principalmente por el riñón; y bajo condiciones normales del 3% al 5% del ion es filtrado (que corresponde a 125 – 150 mg/día) y excretado en la orina. La excreción renal del  $Mg_2$  se incrementa por varios agentes diuréticos y la hipomagnesemia puede ocurrir como complicación de la terapia diurética (7).

Pequeñas cantidades de magnesio son excretadas en leche y saliva. La excreción renal del magnesio puede aumentar cuando existe un exceso del ion o disminuye en su depleción. La regulación de esta excreción se produce principalmente mediante cambios de reabsorción tubular. Los túbulos proximales suelen reabsorber sólo el 25% del magnesio filtrado. El lugar en el que se produce la mayor reabsorción es a nivel del asa de Henle, en la que se recupera el 65% del magnesio filtrado. En los túbulos distales y colectores se reabsorbe menos del 5%.

Debido a esta reabsorción del catión, se demuestra la importancia de que las concentraciones de magnesio permanezcan estrictamente controladas ya que cumplen muchos procesos bioquímicos en el organismo (7).

### **1.1.3. Acciones fisiológicas**

El  $Mg_2$  juega un papel crucial en aproximadamente 300 procesos enzimáticos, en la generación de energía, en el metabolismo de carbohidratos, la excitabilidad cardíaca, la contractibilidad muscular, la liberación de neurotransmisores y en síntesis del ARN Y ADN (7).

#### 1.1.3.1. Sistema enzimático

EL magnesio es un cofactor en todos los procesos enzimáticos que involucran reacciones de transferencia de fosfatos, como en el ATP y en otros nucleótidos de trifosfatos como sustratos. El magnesio juega un rol vital en la asociación reversible de partículas intracelulares que se unen a macromoléculas y organelos celulares por ejemplo la unión del ARNm a los ribosomas, esto es dependiente del sulfato que mantiene la integridad funcional de los ribosomas (7).

#### 1.1.3.2. Sistema nervioso central

Los efectos del magnesio en el sistema nervioso central son similares a los del calcio, la hipomagnesemia causa incremento de la irritabilidad, desorientación, convulsiones y comportamiento sicótico. La administración intravenosa del magnesio produce un efecto flácido debido al bloqueo neuromuscular periférico (7).

#### 1.1.3.3. Sistema neuromuscular

El magnesio tiene un efecto directo depresor del músculo esquelético, además el exceso de magnesio disminuye la liberación de acetilcolina por impulsos de la unión moto-neural, reduce la sensibilidad de la placa mioneural en la que actúa la acetilcolina y disminuye la amplitud del potencial de acción de la placa mioneural (7).

#### 1.1.3.4. Sistema cardiovascular

Los efectos del magnesio son similares a los del potasio, concentraciones altas de magnesio (5 a 7,5 mM) causan un incremento del tiempo de conducción con alargamiento del segmento en P-R e intervalos QRS en el electrocardiograma. Altas concentraciones de magnesio producen un arresto cardíaco en diástole (7).

### **1.1.4 Efectos farmacológicos del sulfato de magnesio**

El sulfato de magnesio actúa como neuroprotector a través de uno o muchos de los siguientes mecanismos:

#### 1.1.4.1 Estabilidad hemodinámica

Tiene efectos hemodinámicos beneficiosos mediante la estabilización de la presión arterial, la reducción de la constricción de las arterias cerebrales, y la restauración de la perfusión cerebral en el prematuro (15).

#### 1.1.4.2 Prevención de lesiones excitatorias y la estabilización neuronal

En la fase aguda tras una lesión de hipoxia e isquémica, el oxígeno se agota y el feto pasa al metabolismo anaerobio, causando una incapacidad para mantener las funciones celulares, el rápido agotamiento de trifosfato de adenosina (ATP), y la acumulación de ácido láctico. Este proceso genera la acumulación intracelular de sodio, calcio, cloruro y agua (edema citotóxico), causada por una interrupción en el intercambio iónico celular. Neurotransmisores como el glutamato, se liberan a continuación en las terminales de los axones como una función de despolarización de la membrana, provocando un aumento de calcio y de sodio en la brecha postsináptica, el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  ha demostrado que bloquea este flujo postsináptico en las neuronas del hipocampo y actúa como estabilizador de membrana evitando la despolarización, producto de la falta persistente de la bomba de Na-K-ATPasa. Además el glutamato provoca una afluencia de calcio hacia el medio intracelular mediante la activación de la N-metil-D-aspartato (NMDA), en este caso el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  cumple un efecto protector (15).

#### 1.1.4.3 Propiedades antioxidantes

El flujo de calcio a través de la membrana plasmática es inhibido por el agotamiento de la energía, el calcio también es liberado desde el retículo endoplasmático y las mitocondrias. El aumento de calcio intracelular activa las enzimas como: lipasas, proteasas, endonucleasas, fosfolipasas, dando lugar a lesiones irreversibles de las células cerebrales a nivel de los fosfolípidos de membrana, produciendo un aumento de ácidos grasos libres en el citoplasma, que luego se someten a la peroxidación de los radicales libres de oxígeno en la mitocondria. Los dos principales contribuyentes de la formación de radicales libres de oxígeno son xantina (un subproducto del metabolismo del ATP) y las prostaglandinas (un subproducto de metabolismo

de ácidos grasos libres). Además, la acumulación intracelular de calcio induce la producción de óxido nítrico (NO), un radical libre con efectos citotóxicos, la combinación de superóxido y el (NO) produce peroxinitrato, activa la peroxidación lipídica, y también mejora la liberación de glutamato (15).

En condiciones normales, antioxidantes (superóxido dismutas, catalasas, endoperoxidasa) y eliminadores (colesterol,  $\alpha$  - tocoferol, ácido ascórbico) protegen contra la generación de radicales libres, sin embargo, después de una lesión de hipoxia e isquemia la lesión oxidativa, se incrementa la generación de radicales libres, que superan a los efectos protectores de los antioxidantes. Los radicales libres de oxígeno atacan la fragmentación de la membrana celular causando apoptosis (15).

#### 1.1.4.4 Propiedades anti-inflamatorias

Los efectos de mediadores inflamatorios, específicamente interleucina-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , se incrementan de 1 a 4 horas después de la lesión de hipoxia - isquemia. Estas citoquinas pueden contribuir a la citotoxicidad de la lesión isquémica con el aumento de la liberación de radicales libres, así como la producción de aminoácidos excitatorios desde las células nerviosas. En resumen, la progresión de la lesión celular y muerte secundaria a la lesión de hipoxia e isquemia son producto de alteraciones iónicas, la acidosis, la liberación de glutamato, la acumulación intracelular de calcio, la peroxidación de lípidos, de procesos oxidativos e inflamatorios, así el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  ha demostrado restaurar la perfusión y proteger a la célula del estrés oxidativo (15).

## 1.2. Anormalidades del Magnesio en el Metabolismo

Actualmente el departamento de agricultura de los Estados Unidos ha recomendado una dieta diaria que contenga magnesio, pese a esto se estima que la dieta estadounidense carece de este nutriente esencial. Esto es sorprendente, ya que el  $Mg_2$  es la molécula central encontrada en el pigmento vegetal (clorofila), un componente mineral importante del suelo y del mar; la comida muy procesada, la lluvia ácida y las prácticas de agricultura intensa podrían ser factores contribuyentes a la pérdida gradual del  $Mg_2$  dentro del ecosistema (7). Los aportes naturales de  $Mg_2$  se los puede obtener de alimentos como espinacas, almendras, soja y granos enteros sin refinar.

Durante el embarazo los niveles de  $Mg_2$  podrían disminuir por muchas razones; por ejemplo, en el primer trimestre: la disminución del apetito, los episodios periódicos de náusea, vómito frecuente dan como resultado un inadecuado aporte de este elemento. Si los episodios de emesis son frecuentes y prolongados se puede llegar a la deshidratación, a trastornos electrolíticos y cetonuria. Otra razón es el aumento del volumen sanguíneo y a la expansión de los espacios celulares que pueden provocar la disminución de los niveles de  $Mg_2$  (16). No podemos olvidar que las dietas pobres en alimentos que contengan  $Mg_2$  pueden contribuir a la pérdida de este elemento durante el embarazo. Varios estudios sugieren que el déficit de este catión durante el embarazo puede llevar a varias complicaciones obstétricas como la restricción del crecimiento fetal, parto pretérmino y preeclampsia (7).

### 1.2.1. Hipomagnesemia

El déficit de magnesio desarrolla hipomagnesemia con una ocurrencia inconsistente de hipokalemia e hipocalcemia. Estos trastornos se presentan como alteraciones neuromusculares semejantes a los casos de la hipocalcemia. La deficiencia de magnesio puede ocurrir en la diarrea, esteatorrea, alcoholismo crónico, durante la hemodiálisis, diabetes mellitus, pancreatitis, trastornos electrolíticos secundarios a terapia diurética, daño tubular renal y aldosteronismo primario (7).

Los factores responsables probables pueden ser una excreción renal incrementada de magnesio ( $Mg_2$ ) y en un aporte insuficiente del ion. La deficiencia de magnesio se puede experimentar como un delirium tremens.

Durante períodos de crecimiento rápido en niños y recién nacidos la hipomagnesemia se ha asociado a pobres aportes dietéticos y a excesivas pérdidas del catión. En la infancia, la sintomatología de la hipomagnesemia son convulsiones e hiperirritabilidad, una respuesta exagerada de los tendones e incremento del tono muscular (7).

### 1.2.2. Hipermagnesemia

La concentración elevada de magnesio en el plasma es usualmente debida a una insuficiencia renal. Cuando la concentración de magnesio se eleva existe toxicidad, se presenta pérdida de los reflejos tendinosos profundos con valores de 9,6 a 12 mg/dl, parálisis respiratoria con 12 a 18 mg/dl y arresto cardíaco con 24 a 30 mg/dl (7).

Todos estos efectos pueden ser antagonizados con la administración de gluconato de calcio 1 g intravenoso en un período de 5 a 10 minutos (7).

<b>COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DEL MAGNESIO</b>			
<b>Unidad Medida</b>	<b>mEq/L</b>	<b>mmol/L</b>	<b>mg/dl</b>
Rango Normal	1,2 - 2,5	0,75 - 1,0	1,8 - 2,4
Anticonvulsivante	4 – 7	2 - 3,5	4,8 - 8,4
Perdida de reflejos	10	>5	9,6 – 12
Arresto respiratorio	>12	6,3 – 7,1	24 – 30

Tabla: 1 (7).

El sulfato de magnesio produce rubor, sudoración y sensación de calidez por sus efectos vasodilatadores periféricos, al ser inyectado por vía intravenosa. Otros efectos secundarios en la madre, en relación con la dosis y la velocidad de infusión, incluyen náuseas, vómitos, cefalea, palpitaciones y en raras ocasiones, edema pulmonar. La administración de  $SO_4Mg$  a concentraciones superiores al rango terapéutico recomendado puede provocar depresión respiratoria, paro respiratorio, paro cardíaco y muerte (7).

El mecanismo exacto de acción del sulfato de magnesio en el tratamiento de determinadas complicaciones obstétricas ha sido investigado. Fisiológicamente el magnesio actúa como un antagonista del calcio intracelular en la placa terminal motora de las neuronas y en todos los tipos de fibras musculares, incluyendo el músculo cardíaco. También actúa bloqueando la interacción actina-miosina y canales de calcio intracelular, lo que produce relajación del músculo uterino y la disminución de la acetilcolina liberada en la unión neuromuscular (7).

Este efecto depresivo inhibe la transmisión de los impulsos nerviosos, induce la relajación muscular acompañada de debilidad. También se cree que interfiere con la acción enzimática de la miosina de cadena ligera (MLCK), una enzima sensible al calcio que regula la interacción

de actina y miosina responsables en la contracción uterina. El más importante efecto del sulfato de magnesio a nivel del sistema nervioso central está en los receptores N-metil-de aspartato (NMDA), disminuyendo la excitabilidad neuronal que causa la relajación del músculo liso y la disminución de contracciones musculares involuntarias (16).

### 1.3 Papel del glutamato

El glutamato, es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, se encuentra distribuido a nivel de todo el tejido cerebral. Es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica, la síntesis del glutamato ocurre a nivel de la mitocondria cerebral, obedece a un recambio y conversión de sus precursores (glutamina o aspartato) en las terminaciones nerviosas. El aspartato es convertido en glutamina a través de una transaminación, mientras que la glutamina se convierte en glutamato, dentro de la mitocondria a través de la glutaminasa. El glutamato después de sintetizarse se libera hacia el citoplasma en donde se acumula en vesículas sinápticas por un proceso dependiente de  $(Mg^{++}/ATP)$ . La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, promueve la liberación de glutamato en la sinapsis a través de un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de  $(Ca)$ , mediante un proceso de exocitosis, para interactuar con sus receptores específicos postsinápticos. Incapaz de difundirse a través de las membranas celulares, el glutamato se elimina de las sinapsis principalmente por una bomba de sodio  $(Na)$  dependiente de la captación de los astrocitos, donde se cumple una sinapsis glutaminérgica (sinapsis tripartita) y se convierte otra vez a glutamina y es transportada a la terminal glutaminérgica presináptica (16).

### 1.3.1 Ciclo del Glutamato:

#### CICLO DEL GLUTAMATO

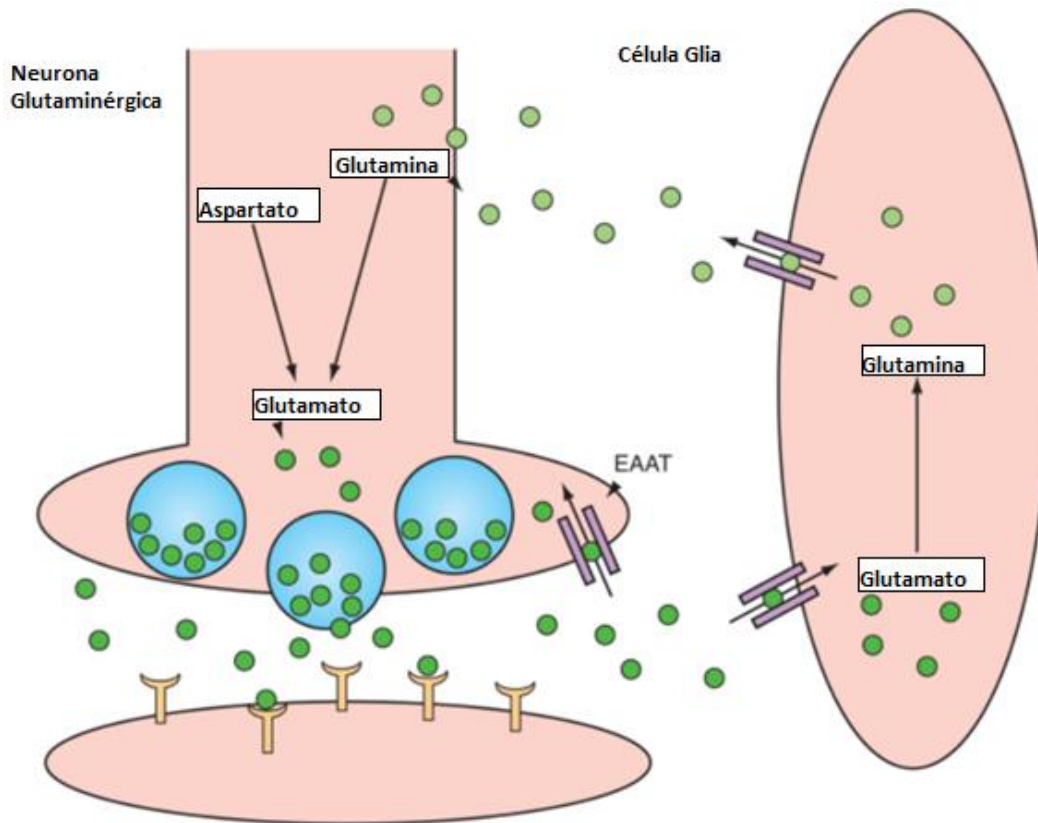


Figura 1: (16).

Los receptores del glutamato varían en estructura y función; son capaces de impartir un cambio rápido o gradual de la función de la neurona postsináptica. Se clasifican en 2 tipos: los inotrópicos y metabotrópicos. Entre los inotrópicos de glutamato, que actúan como canales de cationes: los N-metil-D-aspartato (NMDA); los de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), los de kainato (receptores de kainato KA); estos actúan rápidamente por la apertura de canales de sodio (Na) y en grado variable al calcio (Ca). Este

flujo de iones produce una despolarización postsináptica, la cual genera la fuerza suficiente para que las neuronas se activen (16).

La activación de los receptores NMDA requiere de la unión simultánea de dos diferentes agonistas, el glutamato y la glicina, por esta razón se les refiere como co-agonistas del receptor NMDA. En el sistema nervioso central la concentración de glicina en el medio extracelular es 1mM, suficiente para actuar como co agonista y que el glutamato active a este receptor. Otras características importantes son su alta permeabilidad al (Ca), su facilidad al bloqueo por (Mg) extracelular y su sensibilidad al voltaje, ya que cuando se despolariza la membrana celular se reduce la afinidad del sitio de unión por el (Mg) y se elimina el bloqueo (17).

En cuanto a los receptores metabotrópicos, están acoplados a proteínas G y modifican la respuesta de los canales de membrana y las concentraciones de los segundos mensajeros como el diacilglicerol o el AMP cíclico. Los dos receptores metabotrópicos como los inotrópicos se hallan relacionados con el proceso de plasticidad sináptica. El incremento o disminución del número de receptores inotrópicos en la célula postsináptica puede conducir a la activación o depresión de esta célula. De forma paralela los receptores metabotrópicos pueden modular la plasticidad sináptica controlando la síntesis de proteínas en la célula postsináptica. Los receptores de glutamato se encuentran tanto en neuronas como en células de la glía (16). Se ha sugerido que, en las células gliales, modulan la [expresión génica](#) durante su proliferación y diferenciación desde precursores de células gliales. Los receptores de glutamato en las células gliales se activan durante la actividad neuronal, y su activación modula la expresión génica en los astrocitos y oligodendrocitos. La proliferación y la diferenciación de las células precursoras gliales también están regulados por la activación de los receptores de glutamato, lo que sugiere

que el transmisor excitador podría ser una de las señales ambientales que regulan el desarrollo de las células gliales (16, 17).

### 1.3.2. Receptores N-metil- D - aspartato (NMDA)

Intervienen en la plasticidad neuronal, también denominada neuroplasticidad, plasticidad neural o plasticidad sináptica. Esta propiedad emerge de la naturaleza y funcionamiento de las neuronas cuando éstas establecen comunicación, y que modula la percepción de los estímulos con el medio, sean aferentes o eferentes (16).

Su activación conduce a la apertura de un canal iónico no selectivo para los cationes. Este receptor puede activarse a diferencias del potencial en presencia del ion magnesio, esto permite que el flujo de iones de sodio (Na) e incluso de bajas cantidades de calcio (Ca) a la célula y de potasio (K) hacia el exterior. Los receptores NMDA tienen un rol muy importante, ya que su funcionamiento normal o anormal interviene en procesos cognitivos. Cuando se activan los receptores NMDA, se abren canales para el ingreso de Ca a la célula, este proceso provoca la unión de ligandos como el glutamato y un co agonista la glicina. Para el receptor y la reciente despolarización de la membrana celular postsináptica, que desplaza un ion de Mg que normalmente bloquea el canal. La señalización de los receptores NMDA por lo tanto requiere casi simultáneamente la actividad de las neuronas presinápticas y postsinápticas, esto proporciona un mecanismo molecular para la asociación de dos entradas temporalmente vinculadas (16).

## EXCITABILIDAD DE LOS RECEPTORES NMDA

(A NORMAL) (B ANORMAL)

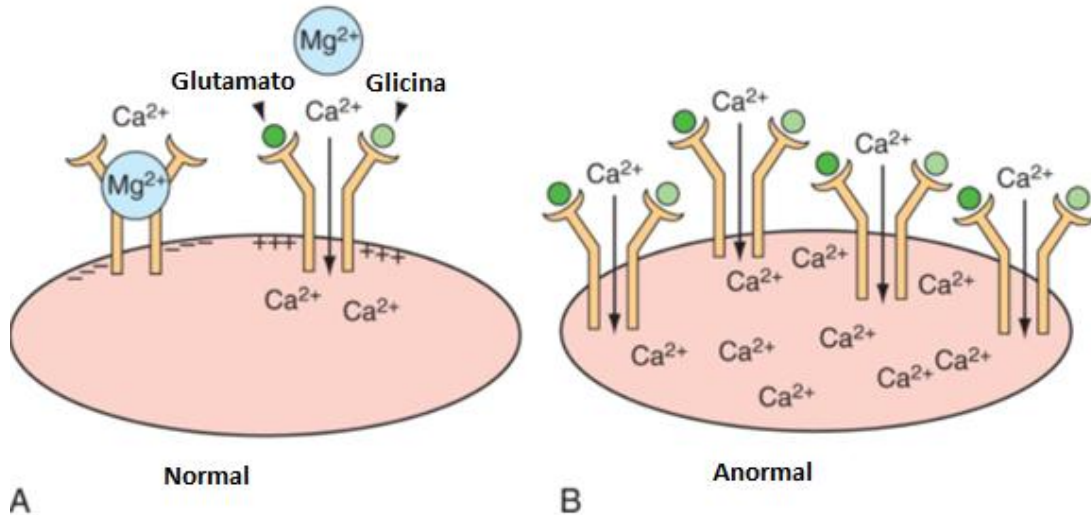


Figura 2: (16).

Cuando los receptores de NMDA son activados en un número suficiente, pero el ingreso de Ca continúa, provoca un proceso tóxico que produce la muerte celular. Esta sobre actividad de los receptores produce efectos neurodegenerativos (16).

El  $SO_4Mg$  atraviesa rápidamente la placenta alcanzando niveles elevados tanto en el plasma fetal como en el líquido amniótico siendo éstos proporcionales a los encontrados en el suero materno. Se indica que se detecta ya concentraciones séricas fetales de  $SO_4Mg$  a la primera hora de infusión y en el líquido amniótico a las tres horas (18). Ante terapias prolongadas (mayor a 72 horas) la magnesemia fetal puede incluso superar la materna dada la inmadurez de su sistema excretor (19).

En el recién nacido las manifestaciones clínicas de la hipermagnesemia presentan una amplia variabilidad y no se correlacionan de manera estricta con los niveles de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como ocurre en la madre. Se ha sugerido que esta discrepancia se debe a que en el feto el volumen de distribución cobra mayor importancia que el nivel plasmático en sí, siendo determinante el contenido intracelular de  $\text{Mg}_2$ . Dentro de las principales manifestaciones destacan hipotonía, depresión respiratoria e hipotensión. La primera puede observarse en grado variable desde disminución de la succión, reflejos atenuados, llanto débil e incluso necesidad de ventilación a presión positiva. Desde el punto de vista cardiovascular se observa una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, no alterándose el gasto cardíaco debido al aumento compensatorio de la función ventricular (19).

Efectos adversos pueden ocurrir en los recién nacidos expuesto a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  antes del parto. En la práctica clínica, los bebés cuyas madres recibieron  $\text{SO}_4\text{Mg}$  para cualquier indicación se consideran en riesgo de depresión respiratoria y la necesidad de reanimación (20). A pesar de la falta de evidencia definitiva de la vinculación fetal de la exposición del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y la necesidad de reanimación, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana del Corazón Reanimación Neonatal en su análisis primario del ensayo reveló ninguna asociación global entre la exposición del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y la resucitación neonatal(19).

*“Las concentraciones de Mg en el cordón umbilical no se correlacionan con la exposición del sulfato de magnesio para la neuroprotección ni con el nivel de resucitación en sala de partos” (20).*

## **1.4. Uso del sulfato de magnesio en complicaciones obstétricas**

### **1.4.1 Eclampsia**

En los primeros años del siglo XX, en la práctica clínica se planteó que la terminación inmediata del embarazo en cuadros hipertensivos con crisis eclámpicas provocaba que la mortalidad materno infantil incrementara entre un 20% a un 30%, y que con el uso de medicamentos opioides e hipnóticos mejoraban en algo la supervivencia, posteriormente se descubrió que el sulfato de magnesio poseía propiedades sedantes a nivel del sistema nervioso central. En un inicio se lo administró de una manera intratecal en convulsiones no obstétricas; con este justificativo, se inició el uso de este medicamento y comenzaron los primeros estudios al respecto. Alrededor del año 1924 se publicaron los primeros resultados donde la eficacia del sulfato de magnesio como un anticonvulsivo era innegable y representó un hito histórico para el manejo y prevención de eclampsia (7).

En el año 1930, el sulfato de magnesio se utilizó exclusivamente reemplazando a los hipnóticos y opioides para tratar las convulsiones eclámpicas, con una caída resultante de la mortalidad materna relacionada al 5%. En las décadas siguientes, el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  se convirtió en el primer medicamento más utilizado en profilaxis de la toxemia del embarazo (7).

Pritchard estudió los efectos del sulfato de magnesio como la única terapia tanto en el tratamiento y prevención de las convulsiones eclámpicas en la década de los cincuenta. Los resultados de la investigación brindaron valiosa información sobre el uso del sulfato de magnesio y sus efectos fármaco dinámicos en el cuerpo humano (7).

Demuestra claramente que el sulfato de magnesio inhibe de manera efectiva las convulsiones eclámpicas con un mínimo de efectos adversos maternos y fetales, posteriores ensayos controlados aleatorios, han dejado poca duda acerca de la superioridad del sulfato de magnesio sobre otros medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento y prevención de las convulsiones de la eclampsia (8). De hecho, ésta sigue siendo la indicación más reciente del sulfato de magnesio (21).

El grupo de estudio de Sibai sostiene que es necesario tratar 400 pacientes con sulfato de magnesio para prevenir un ataque de eclampsia; en oposición a un número de 71 mujeres que cumplan con los criterios para preeclampsia severa. Esto proporciona suficiente evidencia para tomar decisiones sobre el manejo de esta patología (11).

La eclampsia es uno de los problemas de salud en los países en vías de desarrollo. Se calcula que la eclampsia está relacionada con unas 50.000 muertes maternas por año en todo el mundo, la mayoría de las cuales se producen en países en vías de desarrollo (3). La incidencia de eclampsia en los países en vías de desarrollo es mayor (1 cada 1.000 partos) que la registrada en los países desarrollados (1 cada 2.000 partos). Es probable que esta diferencia se deba, particularmente, a que en los países en vías de desarrollo las embarazadas no cuentan con un fácil acceso a un control prenatal apropiado (22).

En la actualidad, el sulfato de magnesio es el fármaco de elección para las pacientes con preeclampsia para prevenir los cuadros de eclampsia. La investigación en este campo debería focalizarse en las investigaciones operativas que permitan identificar las barreras que obstaculizan la disponibilidad y uso del sulfato de magnesio y concentrarse en las estrategias de evaluación para superar dichas barreras (23).

#### **1.4.2 Tocólisis en el parto pretérmino**

La OMS definió al parto pretérmino como una edad gestacional menor de 37 semanas, teniendo en cuenta que los recién nacidos pretérmino tienen una morbilidad y mortalidad significativamente mayor (7).

Históricamente, el concepto de tocólisis se originó en la década de los cincuenta, buscando maneras de detener las contracciones uterinas, creyendo que el reposo uterino retrasaba o prevenía que el nacimiento ocurriese antes de lo esperado. La administración de sulfato de magnesio hizo a los investigadores suponer que tenía efecto sobre la musculatura uterina causando una relajación muscular e inhibir eficazmente las contracciones (7).

En este esfuerzo, Hall extirpó bandas miométriales de úteros grávidos en el momento del nacimiento por cesárea y se colocaron en medios que contenían concentraciones variables de sulfato de magnesio, se observó una mayor relajación miometrial con mayores concentraciones de sulfato de magnesio (8).

Posteriormente otros estudios sobre la tocólisis del sulfato de magnesio se llevaron a cabo; la evaluación de los efectos tocolíticos comparados con una variedad de medicamentos, este fármaco demostró que su acción no siempre dura más de 48 horas, ni que era superior a otros medicamentos tocolíticos (7).

Independientemente de los otros resultados de los estudios hechos respecto a la útero inhibición, el sulfato de magnesio se convirtió rápidamente en una opción terapéutica para el trabajo de parto pretérmino; en parte debido a su menor incidencia de efectos secundarios

cardíacos y su toxicidad fácilmente reversible en comparación con los agonistas beta como el ritodrine (7).

En conclusión, la evidencia indica que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  tiene una pobre eficacia como agente tocolítico y es una alternativa arriesgada en comparación con otros agentes, tales como bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de prostaglandinas. Actualmente continúa siendo un reto retrasar el parto pretérmino, para así administrar corticoides con el fin de acelerar y completar la madurez pulmonar (7).

#### **1.4.3 La neuroprotección fetal**

El nuevo desafío terapéutico del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  es convertirse en un neuroprotector fetal. El parto pretérmino y el bajo peso al nacer se relacionan directamente con la parálisis cerebral; término que se refiere a un grupo de afecciones neurológicas crónicas, que afectan áreas específicas del cerebro.

Este trastorno no progresivo se caracteriza por la incapacidad para el control de la función motora, la coordinación muscular y la postura. Gracias al enorme volumen de investigaciones sobre el sulfato de magnesio actualmente se tiene una mejor comprensión de sus acciones fármaco dinámicas, previniendo este problema (7).

Recordemos que el sulfato de magnesio compite con el calcio, causando la inhibición de los receptores NMDA. Estos receptores se activan por hipoxia, estrés y permiten el flujo de iones de calcio (Ca) a las neuronas, que provocan daño celular en concentraciones tóxicas (8).

En los adultos, su empleo en el tratamiento de traumatismos craneoencefálicos, muestra una mejoría en el flujo sanguíneo cerebral, disminución de la excitabilidad neuronal. Además tiene

efecto antiinflamatorio por bloqueo de citoquinas, radicales libres de oxígeno y endotoxinas bacterianas a menudo visto en las lesiones cerebrales (15).

Aunque los mecanismos exactos de neuroprotección son desconocidos, se plantea la hipótesis de que el sulfato de magnesio provoca respuestas similares en el desarrollo del cerebro fetal, proporcionando así una protección contra la hipoxia y estrés oxidativo (15).

Se investigaron si la administración prenatal de sulfato de magnesio en neonatos pretérmino de muy bajo peso al nacer, se asociaba con una disminución en la incidencia de lesión cerebral. Los resultados mostraron que los niños expuestos prenatalmente a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  tenían una menor incidencia de sufrir este trastorno neurológico, lo que sugiere la posibilidad de la neuroprotección (15).

El primer ensayo aleatorio donde se buscó el uso de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como un tratamiento neuroprotector fue “Australasian Collaborative el juicio de sulfato de magnesio” 2003 (ACTO  $\text{MgSO}_4$ ). Este estudio se incluyó a 1.062 mujeres con fetos con edades gestacionales menores de 37 semanas, las participantes fueron asignadas al azar para recibir una infusión de sulfato de magnesio o solución salina normal. El resultado primario fue mortalidad neonatal, parálisis cerebral, y un resultado combinado de muerte o parálisis cerebral con un seguimiento de la evaluación a los 2 años de edad (24).

Todos estos resultados fueron de menor grado en el grupo de intervención de sulfato de magnesio, aunque no es estadísticamente significativo, incluso a los 2 años de evaluación (8).

En 2008, Marret publicó los resultados de PREMAG (2006), el segundo ensayo aleatorizado diseñado específicamente para examinar el papel neuroprotector del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ .

Al igual que en el ACTO  $\text{MgSO}_4$  (2003), como pacientes fueron elegibles mujeres embarazadas con gestación inferior a 37 semanas, y el nacimiento en espera en un plazo de 24 horas.

Los resultados primarios fueron mortalidad neonatal y detección por ultrasonido craneal de anomalías sugestivas de lesiones graves de sustancia blanca, y una combinación de éstos. Un total de 573 mujeres se asignaron al azar para recibir ya sea un único bolo de 4 g de sulfato de magnesio o solución isotónicas (15).

Se determinó una disminución de las tasas de la disfunción motora gruesa, la mortalidad pediátrica, y la parálisis cerebral entre los niños cuyas madres recibieron sulfato de magnesio (15).

Actualmente se estudia al sulfato de magnesio como neuroprotector fetal. Existen cinco estudios que demuestran que la administración antenatal de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como neuroprotector en mujeres con trabajo de parto pretérmino inminente, puede reducir la incidencia de parálisis cerebral o de lesión del sistema motor en los recién nacidos que sobreviven.

Se define como “neuroprotección” al conjunto de medidas terapéuticas necesarias que tienen como objetivo prevenir o limitar la lesión del tejido cerebral que ocurre en zonas con flujo sanguíneo reducido, interfiriendo en uno o más de los componentes que causan trastornos reversibles iniciales hasta llegar a la necrosis o muerte celular (26).

Estas alteraciones oscilan entre la fuerza física externa, trastornos endógenos que pueden modificar el metabolismo normal, siendo las causas más adversas la privación de oxígeno que altera la respiración oxidativa aerobia, que pueden ir desde una hipoxia hasta un daño vascular arterial o venoso que se convierte en la isquemia, ya que existirá el compromiso de sustrato metabólico. Además puede haber lesión celular por agentes físicos, químicos, farmacológicos, infecciosos, reacciones inmunológicas, trastornos genéticos y alteraciones nutricionales (27).

Para que exista este proceso de necrosis o muerte celular se deben presentar alteraciones en los mecanismos bioquímicos celulares. Es importante que se cumplan varios fundamentos para que se inicie este ciclo destructivo, como la respuesta celular frente a un estímulo que dependerá del tipo de lesión, su duración y la gravedad de ésta. El estado de la célula, sus características propias y su grado de adaptación determinarán la consecuencia de la lesión tisular. En el ambiente celular, su medio interno es vulnerable cuando se pierde la integridad de las membranas celulares que controlan el ambiente iónico y osmótico de su estructura celular, cuando se presenta un déficit energético que depende de una fosforilación oxidativa mitocondrial ideal con la generación de ATP (procesos que se alteran cuando existe una privación de la respiración aerobia, posterior a un evento ya irreversible, y patológico) la producción o formación de proteínas se altera interfiriendo con la integridad genética de la célula (27, 28).

Estos eventos cíclicos muy relacionados, provocarán anormalidades estructurales secundarios a trastornos de procesos o mecanismos bioquímicos, alterando circuitos endógenos vulnerables como la glicólisis, la fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico en las membranas mitocondriales; estos eventos bioquímicos son inicialmente reversibles cuando se reconocen precozmente, de lo contrario estos trastornos se convierten en procesos definitivos que conducen a la destrucción celular; varios patrones son los responsables como el agotamiento de ATP (Trifosfato de Adenosina), y su pobre producción que son causantes frecuentes de la lesión isquémica irreversible, la formación de radicales libres derivados del oxígeno alteran los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos celulares, estas especies reactivas de oxígeno alteran los mecanismos de eliminación de los productos del oxígeno. Otro factor muy importante y que

interviene en la lesión neuronal fetal es la pérdida de la homeostasis del calcio, es así que el calcio citosólico se mantiene en concentraciones bajas, comparando con el extracelular, y el calcio intracelular depositado en el retículo endoplásmico y mitocondrias, estas gradientes catiónicas se controlan gracias a procesos enzimáticos de Ca, Mg, ATPasas (27, 28).

El mecanismo por el cual el Ca produce la toxicidad celular es el siguiente: la hipoxia e isquemia producen aumento del Ca citosólico, debido al flujo de Ca por la apertura de canales a nivel de membrana y por la liberación del mismo desde las mitocondrias y del retículo endoplásmico, este aumento del ion activa a varias enzimas como fosfolipasas (favorece a la lesión de membranas), proteasas (lesionan el cito esqueleto), ATPasas (consumen la energía generada por la vía aeróbica) y endonucleasas (fragmentan la cromatina), esta serie de acontecimientos enzimáticos provocan alteraciones y defectos de la permeabilidad selectiva de membranas (27, 28).

Un último evento es la lesión mitocondrial irreversible, producto del aumento intracelular de Ca, el estrés oxidativo, la fragmentación de fosfolípidos a través de la vía de la fosfolipasa A2 y de la esfingomielina; producidos por los ácidos grasos libres y las ceramidas que genera un evento denominado transición de permeabilidad mitocondrial que es la formación de un canal de elevada conductancia en la membrana de la mitocondria, con la salida del citocromo C que es un componente soluble indispensable para la apoptosis (27, 28).

Otro mecanismo importante es el efecto que cumple el factor de necrosis tumoral alfa y las citoquinas que intervienen en los procesos inflamatorios secundarios a la lesión tisular, estas sustancias tienen un patrón de secreción autócrino, parácrino y endócrino con lo que el proceso lesivo se disemina, sus acciones más importantes se presentan a nivel del endotelio,

leucocitos y fibroblastos, estas reacciones secundarias a nivel del tejido cerebral fetal son causantes de procesos irreversibles que condicionarán ciertos patrones clínicos típicos de la lesión que someten la autonomía de una persona (27, 28).

### FUENTES DE CALCIO EN LA LESIÓN CELULAR

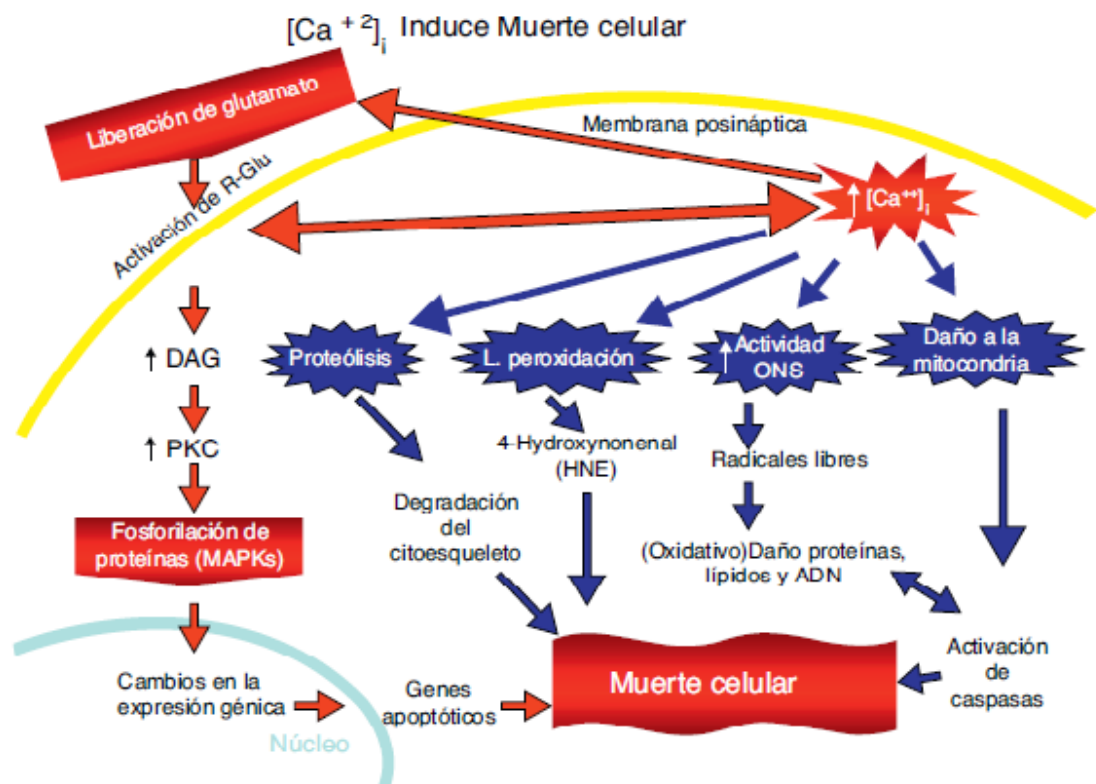


Figura 3: (19).

En este comportamiento celular, al sumarse eventos exógenos, se puede alterar o destruir el tejido nervioso, especialmente en los fetos pretérmino y de bajo peso, produciendo lesiones reactivas que constituyen una causa importante de discapacidad neurológica infantil (14).

Estos mecanismos bioquímicos que serán responsables de deficiencias neurológicas secundarias a lesiones de la matriz germinal en las cercanías de la unión entre el tálamo y el núcleo caudado provocan lesiones como hemorragia intraventricular, las cuales pueden permanecer localizadas o difundirse hasta el sistema ventricular y por tanto al espacio subaracnoideo ocasionando hidrocefalia. También pueden aparecer infartos de la sustancia blanca periventricular supratentorial, que se conoce como leucomalacia periventricular, que corresponde a lesiones de necrosis y mineralización de la sustancia blanca. Estas lesiones isquémicas perinatales de la corteza cerebral, se identifican con mayor intensidad en las profundidades de las circunvoluciones, ésto hace que se muestren más delgadas y con gliosis. Los ganglios basales, el tálamo, el núcleo caudado, el putamen también pueden sufrir estas lesiones que desde el punto de vista clínico, se pueden presentar como coreoatetosis y trastornos del movimiento relacionados como secuelas importantes (14, 28).

### **1.5 Parálisis cerebral**

En la actualidad la parálisis cerebral (PC) es un trastorno del movimiento y de la postura que aparece durante la infancia o niñez temprana que es causada por lesiones a nivel cerebral, antes, durante, o poco después del nacimiento. La parálisis cerebral no es una sola enfermedad, sino un grupo heterogéneo de trastornos motores no progresivos, que implica una variedad de síndromes neuromotores de alteraciones en la función estática, que ocurren posterior a una lesión en el cerebro en desarrollo. Además de los trastornos del movimiento y de equilibrio, los pacientes experimentan otras manifestaciones de disfunción cerebral, como tono muscular anormal, alteración de los sistemas de equilibrio, debilidad muscular y pérdida de control motor selectivo que conduce a la incapacidad para estirar los músculos,

presentando contracturas y deformidades. El daño al cerebro es permanente y no se puede curar, pero las consecuencias pueden ser minimizadas (29, 30).

La parálisis cerebral es la causa más común de discapacidad en la infancia a nivel mundial, su incidencia es de 2 a 2,5 por 1.000 nacidos vivos (30), la etiología exacta sólo se puede identificar en un 40% al 50% de los casos. Ciertos factores aumentan el riesgo de lesión neurológica, como la prematuridad y el bajo peso al nacer que son los dos factores de riesgo más importantes para la parálisis cerebral. Existe una clara asociación entre parto pretérmino y diplejía espástica. La rubéola, herpes simplex, toxoplasma y citomegalovirus atraviesan la placenta para infectar al feto y producen efectos graves en el sistema nervioso en desarrollo. La eclampsia u otra enfermedad materna grave y la hipotermia o hipoglucemia del neonato causan una reducción en los niveles de oxígeno y nutrientes disponibles para el feto con un aumento en los niveles de toxinas o productos de desecho, que adversamente van a afectar al sistema nervioso central en desarrollo. Los embarazos múltiples o trabajo de parto prolongado, también puede aumentar el riesgo. Un exceso de bilirrubina resultante de la enfermedad hemolítica del recién nacido está claramente asociado con esta patología (30).

Estos hallazgos patológicos se pueden identificar como lesiones cerebrales específicas relacionadas con la parálisis cerebral, se producen en las regiones que son particularmente sensibles a las interrupciones en el suministro de sangre y se agrupan bajo el término de encefalopatía hipóxica isquémica (29).

Las manifestaciones en el niño con parálisis cerebral son especialmente trastornos en los movimientos y en el equilibrio. Existen anomalías a nivel del tono muscular, reflejos y se presenta un retraso en el desarrollo; hay debilidad muscular, espasticidad, pérdida de

coordinación, la persistencia de reflejos primitivos que van a interferir con el desarrollo del control motor grueso y fino. Se identifican trastornos en la aparición de las reacciones posturales que se van a manifestar con la dificultad para sentarse o para caminar, se puede presentar apraxia, pese a que la sensación superficial en general normal (30).

<b>MANIFESTACIONES DE LA PARÁLISIS CEREBRAL</b>	
<b><u>NEUROLÓGICAS.</u></b>	<b><u>PROBLEMAS ASOCIADOS.</u></b>
Contractura muscular	Trastornos intelectuales
Tono muscular anormal	Epilepsia
Problemas del equilibrio	Problemas visuales
Pérdida selectiva del control	Trastornos auditivos
Reflejos patológicos	Dificultad para comunicarse
Pérdida de la sensación	Dificultad para deglutir
	Problemas respiratorios
	Incontinencia

Tabla: 2 (30).

El deterioro del sistema motor en la parálisis cerebral se clasifica como primario, secundario, o terciario. Las deficiencias principales se presentan en el tono muscular, el equilibrio, la fuerza, y los problemas de selectividad que están directamente relacionados con el daño en el sistema nervioso central. Impedimentos secundarios como las contracturas musculares y deformidades se desarrollan a través del tiempo en respuesta al crecimiento músculo-esquelético. La incapacidad para el uso adecuado de los músculos debido al tono muscular anormal, a la alteración de los mecanismos de equilibrio, la debilidad muscular y pérdida de control motor selectivo conducen a contracturas patológicas, que van a causar deformaciones óseas.

Los músculos biarticulares distales se ven más afectados, ya que el control motor selectivo es peor distalmente (30).

Los primeros signos sugestivos de parálisis cerebral en el niño son comportamientos anormales, problemas motores, poca movilidad, el bebé está irritable, muy dócil, o difícil de manejar, no aspira bien, duerme mal, vomita con frecuencia, tiene poco contacto visual y el control de la cabeza es deficiente, y presenta un tono normal o aumentado en los miembros. En lugar de gatear, el niño se mueve arrastrándose o saltando como un conejo, el problema del movimiento se hace evidente cuando el bebé crece, y el típico cuadro clínico se establece hacia el final del primer año de vida, los reflejos primitivos persisten, las reacciones posturales avanzadas no aparecen, y los patrones de movimiento anormales emergen. Los retrasos en la consecución de los logros del desarrollo se correlacionan con la gravedad del problema. Los bebés que tienen parálisis cerebral tienen generalmente un período de hipotonicidad durante los primeros meses de vida, el tono muscular aumenta gradualmente hacia los 18 meses en los que se va a desarrollar espasticidad, la fluctuación en el tono de la hipotonía a hipertonicidad es una característica de la parálisis cerebral de tipo discinética. La atetosis es obvia después de los 18 a 24 meses. La ataxia puede no ser evidente si no hasta más tarde (29, 30).

*“La parálisis cerebral es permanente, puede dar lugar a secuelas graves para el niño, y puede afectar significativamente a la familia y la sociedad en su conjunto. El NNT para prevenir un caso de parálisis cerebral parece justificable y comparable con el de la prevención de la eclampsia. Dada la relativa seguridad del  $SO_4Mg$  para la madre, la evidente falta de riesgo de la mortalidad infantil, y la familiaridad de la mayoría de los obstetras en su uso,  $SO_4Mg$  debe ser considerado para la neuroprotección en el marco de parto prematuro en países como Brasil” (8).*

## **1.6 Leucomalacia periventricular**

Se reconoce como una causa de parálisis cerebral en el recién nacido prematuro. En Japón, la prevalencia de la leucomalacia periventricular y parálisis cerebral en el grupo de los recién nacidos prematuros de edad gestacional menor de 33 semanas en los nacidos en el 2007 fue del 2,7% (78/2883); en el diagnóstico de ultrasonido 3,3% (92/2824), en la resonancia magnética y por diagnóstico clínico fue del 4,3% (125/2883) (31).

La prevalencia de la leucomalacia periventricular ha disminuido significativamente en Japón, ya que el estudio indica que la disfunción de la circulación de inicio tardío fue uno de los factores de riesgo significativos para la leucomalacia periventricular y parálisis cerebral, especialmente en embarazos menores de 28 semanas. Un estudio reciente reportó que aproximadamente el 4% de los bebés de muy bajo peso al nacer en Japón fueron tratados con glucocorticoides postnatal para la disfunción de la circulación de inicio tardío. Una de las características clave de inicio tardío de la función circulatoria implica el desarrollo frecuente de leucomalacia periventricular quística. Si se sospecha de disfunción circulatoria de inicio tardío, la rápida administración de esteroides puede prevenir el desarrollo de leucomalacia periventricular (31).

La comprensión de la patogénesis de la leucomalacia periventricular se está desarrollando, y parece implicar a eventos intrauterinos y postnatales. Existe una compleja interacción entre el desarrollo de la vasculatura cerebral y la regulación del flujo sanguíneo cerebral (ambos de los cuales son dependientes de la edad gestacional), trastornos en los precursores de oligodendrocitos requeridos para la mielinización, y la infección materna y/o fetal y en la inflamación. Factores similares como lesión de la hipoxia e isquemia, obstrucción venosa de la hemorragia intraventricular, o estrés fetal pueden resultar en la disminución de la perfusión

cerebral, lo que conduce a su vez a la hemorragia periventricular. La leucomalacia periventricular se caracteriza por lesiones necróticas focales en la sustancia blanca periventricular y el daño de la materia blanca. El riesgo es mayor en recién nacidos con hemorragia intraventricular severa o ventrículomegalia. El tracto corticoespinal desciende a través de la materia blanca periventricular, por lo tanto, hay lesión y alteraciones motoras, como la parálisis cerebral (32).

La degeneración de la sustancia blanca adyacente a los ventrículos cerebrales después de la hipoxia e isquemia cerebral en los recién nacidos, afecta principalmente a la sustancia blanca en la zona de perfusión entre ramos superficial y profundo de la arteria cerebral media. Las manifestaciones clínicas incluyen trastornos de la visión, parálisis cerebral, paraplejia, convulsiones y trastornos cognitivos (32).

En este tipo de lesión cerebral que afecta a los recién nacidos, el daño crea "agujeros" en el cerebro. "Leuco" se refiere a la materia blanca del cerebro y "periventricular" se refiere a la zona alrededor de los ventrículos (32).

Los recientes estudios de resonancia magnética han demostrado una lesión quística difusa que forma un patrón de leucomalacia periventricular en prematuros. El diagnóstico de leucomalacia periventricular es importante porque un porcentaje significativo de bebés pretérmino desarrollan parálisis cerebral o alteraciones visuales (32).

### **1.7 Hemorragia intraventricular en el recién nacido**

El parto pretérmino puede ocasionar una importante discapacidad de desarrollo, y muchos estudios han identificado a la hemorragia intraventricular como resultado adverso en los recién nacidos pretérmino con bajo peso. A nivel nacional, del 20% al 25% de todos los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer sufren hemorragia intraventricular. Entre los recién nacidos de menos de 1.500 gramos de peso al nacer, del 10% al 15% sufren los grados más severos de hemorragia, y más de tres cuartas partes de ellos desarrollan retraso mental o parálisis cerebral (33).

La hemorragia intraventricular (HIV) es la variedad más común de hemorragia intracraneal del recién nacido (RN) y es característico del prematuro. La hemorragia intraventricular-periventricular (HIV-HPV) corresponde a la hemorragia que se origina en la matriz germinal subependimaria, que en la vida intrauterina es el sitio de proliferación de neuroblastos, desde donde migran hacia la corteza cerebral. Aunque la proliferación neuronal se completa alrededor de las 20 semanas de edad gestacional, la división y la diferenciación de glioblastos continúan hasta las 32 semanas de edad gestacional (31, 33).

La irrigación de esta zona está dada por una red de vasos poco diferenciados, sin membranas basales, muy frágiles y muy sensibles a cualquier lesión.

El principal factor que contribuye al desarrollo de una hemorragia intraventricular es la falta de la autorregulación cerebral frente a cambios de la presión arterial sistémica que se observa en el prematuro y que es inversamente proporcional a la edad gestacional de éste. Esta alteración hace posible que cualquier evento que produzca un cambio brusco en la presión arterial sistémica produzca también un cambio brusco en la presión sanguínea cerebral con la consiguiente ruptura de los vasos de la matriz germinal provocando las hemorragias grado I, II

o III. Los principales factores involucrados en aumentos de presión arterial y que por lo tanto se asocian a HIV-HVP son: la asincronía entre la respiración espontánea y la ventilación mecánica, la succión traqueal, el neumotórax, la expansión rápida de volumen con líquidos hiperosmóticos como el bicarbonato de sodio, la infusión rápida de coloides, las convulsiones y los cambios en el pH, PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub>. Por otra parte, el aumento de la presión venosa secundaria o asociada a hemorragia de la matriz germinal, produce infartos hemorrágicos que afectan al parénquima cerebral, dando origen a la hemorragia grado IV (31, 33).

El 90% de las hemorragias intraventriculares en los niños pretérmino tienen lugar en la matriz germinal, siendo mucho menos frecuentes las del plexo coroideo. La matriz germinal y la zona ventricular germinal contigua son los sitios de proliferación glial y neuronal en el cerebro en desarrollo. La matriz germinal es un tejido subependimario adyacente a los ventrículos laterales, en la cabeza del núcleo caudado, muy vascularizado y de consistencia gelatinosa. Es una estructura transitoria del cerebro fetal, que involuciona hasta desaparecer hacia las 32 - 34 semanas de gestación. Su vascularización arterial depende de la arteria recurrente de Heubner, y ésta de la arteria cerebral anterior y de las arterias estriadas laterales. El drenaje venoso se realiza a través de muchas venas pequeñas que desembocan en la vena terminal (33).

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Uno de los temas de gran preocupación en la Obstetricia a nivel mundial es la prematuridad; principal causa de mortalidad neonatal. Los neonatos que sobreviven a este tipo de parto tienen mayor riesgo de desarrollar problemas neurológicos como parálisis cerebral, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, lesión del sistema motor grueso.

Estas alteraciones irreversibles afectan gravemente y de por vida la calidad de vida de los recién nacidos y su entorno familiar a nivel psicológico, social, económico, etc.

“La parálisis cerebral es considerada la principal causa de discapacidad motora en la infancia. Su prevalencia global oscila entre uno a tres casos por cada 1.000 nacidos vivos, con mayor incidencia a menor edad gestacional” (5).

En Ecuador, entre los datos estadísticos del INEC que reflejan la incidencia y efectos de este trastorno se puede citar:

*“El número de partos pretérmino para el año 2010 fue de 2.823 casos. Se han reportado 23 casos de parálisis cerebral de los cuales, 14 productos masculinos y 9 femeninos entre los menores de 1 año y 191 eventos entre uno y cuatro años de edad” (3).*

Gracias a innumerables investigaciones se ha logrado mejorar la supervivencia y salud de los niños prematuros a través de nuevas y exitosas terapias como corticoides, fármacos tocolíticos en el período antenatal en la madre para facilitar la maduración fetal, tratamiento con surfactante, y el retraso del parto pretérmino; sin embargo a pesar de estos grandes esfuerzos no se ha logrado disminuir la incidencia de parálisis cerebral.

En la necesidad de disminuir los factores de riesgo que comprometen o predisponen al parto pretérmino se han realizado varios estudios acerca de los beneficios del sulfato de magnesio un fármaco económico, presenta relativa seguridad para la madre y el feto y ha sido ampliamente

empleado en el campo obstétrico debido a sus características y efectos farmacológicos de vasodilatador, estabilizador de membranas celulares y su acción más importante como anticonvulsivante en el tratamiento de la eclampsia.

En búsqueda de un fármaco efectivo para la neuroprotección fetal, entre las investigaciones más recientes a partir del año 2002 se han identificado estudios de casos control desarrollados en Estados Unidos, Francia, Australia y Nueva Zelanda y a nivel mundial que han aportado valiosa información en relación a la efectividad del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal en el parto pretérmino. Estos estudios han servido para establecer diferentes guías médicas en otros países como España, Chile y Estados Unidos donde se han establecido protocolos de manejo de neuroprotección.

Se utilizó el diseño de revisión sistemática como método de investigación debido a que permite resumir la evidencia científica de múltiples ensayos clínicos en un documento único y en ocasiones consiguen concretar una práctica médica ideal. En este proceso los investigadores identifican estudios previos que abordan una cuestión concreta, recapitulan los hallazgos y cuando es posible agrupan los datos para un metaanálisis, proceso que realiza un análisis estadístico con los datos combinados de múltiples estudios (34).

En las guías médicas ecuatorianas, aún no se integra al sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, a pesar de que el parto pretérmino en nuestro país es una de las patologías obstétricas más frecuentes, acompañada de otras patologías como la ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, restricción de crecimiento fetal, trastornos hipertensivos del embarazo, etc. En consecuencia se identificó la oportunidad de establecer la validez o no de los estudios de calidad más actuales disponibles a través de la aplicación de la

revisión sistemática como herramienta científica de investigación. De reunir suficiente evidencia en favor de este fármaco se podría implementar su uso y disminuir ciertas lesiones neurológicas relacionadas con la prematurez neonatal.

### **3. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia del uso del sulfato de magnesio ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ) como agente neuroprotector en el feto cuando se administra a mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente.

### **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Evaluar la eficacia del uso del sulfato de magnesio ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ) en la disminución de la parálisis cerebral, la hemorragia intraventricular, la lesión a la hipoxia de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular), la disfunción motora y la muerte fetal.

### **5. HIPÓTESIS**

El sulfato de magnesio ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ), es un medicamento neuroprotector eficaz para disminuir la parálisis cerebral, la hemorragia intraventricular, la lesión de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular), y la disfunción motora en el recién nacido menor de 37 semanas cuando se administra antes del parto pretérmino inminente.

### **6. MÉTODOS**

#### **6.1. Diseño**

Revisión sistemática

#### **6.2. Criterios de selección de los estudios y Estrategia de búsqueda**

Se seleccionó ensayos clínicos controlados de terapia prenatal con  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en mujeres con amenaza de parto pretérmino inminente con edad gestacional menor de 37 semanas.

Se buscó mediante vía electrónica, amplia información utilizando la pregunta PICO en los siguientes buscadores: Pubmed, Medline, Cochrane library, Tripdatabase, OVID, EBSCO, usando vocabulario apropiado y las palabras claves (sulfato de magnesio, parálisis cerebral, neuroprotección, parto pretérmino, leucomalacia periventricular).

#### 6.2.1. Tipo de participantes de los estudios

Mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino inminente con edades gestacionales menores de 37 semanas con o sin patologías asociadas.

#### 6.2.2. Tipo de Intervención

El sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa y/o muscular a mujeres en riesgo de parto pretérmino, en comparación con placebo o ninguno. En general se administró sulfato de magnesio (SO<sub>4</sub>Mg) a un grupo y en otro se utilizó placebo que fue solución salina.

#### 6.2.3. Tipos de medidas de resultados

##### *6.2.3.1. Resultados Primarios:*

- Disminución de la mortalidad pediátrica.
- Disminución del riesgo de parálisis cerebral.
- Disminución de la hemorragia intraventricular.
- Disminución de la lesión en la sustancia blanca (leucomalacia periventricular).
- Disminución de la afección del sistema motor grueso.

##### *6.2.4.2. Resultados Secundarios:*

- Edema pulmonar
- Parto por cesárea

- Náusea, vómito
- Depresión respiratoria
- Corioamnionitis
- Hemorragia Postparto
- Corticoides antenatales

#### 6.3.4. Términos de búsqueda

Pregnancy [Mesh] AND Cerebral palsy AND Magnesium sulfate [Mesh] AND Neuroprotection [Mesh], "Leukoencephalopathies"[Mesh] OR "Magnesium Sulfate"[Mesh] AND "Infant, Premature"[Mesh] AND (Clinical Trial, ("leukomalacia, periventricular"[MeSH Terms] OR periventricular leucomalacia. La búsqueda incluyó los idiomas ingles y español.

### **6.4. MÉTODOS DE REVISIÓN**

#### 6.4.1. Elegibilidad de los estudios

Cada uno de los autores de esta revisión, evaluó los artículos para decidir la inclusión de los más relevantes.

#### 6.4.2. Evaluación de calidad

Cada uno de los autores de esta revisión, valoró la calidad de los artículos seleccionados sobre la base de los siguientes criterios:

##### *6.4.2.1. Validez Interna que incluye*

- Planteamiento adecuado de la pregunta.
- Que los sujetos incluidos sean grupos comparables, utilizando los mismos criterios de inclusión, exclusión y porcentaje de participación de cada grupo.

- Definición de los estudios seleccionados de ensayos clínicos.
- Identificación clara del diseño y análisis del estudio.
- Presentación de intervalos de confianza.
- Disminución de sesgo, que los efectos sean aplicables a nuestra población.

#### *6.4.2.2. Descripción del estudio*

- Número de participantes, características de la población, factor pronóstico y comparaciones, seguimiento, medidas de resultado, magnitud, financiamiento y utilidad del estudio.
- La obtención y valoración de datos se realizó mediante un formulario con formato preestablecido en el que se colocaron las características de cada uno de los estudios incluidos, realizado por los dos evaluadores de manera independiente.
- En la calificación del cumplimiento de los criterios de evaluación, se utilizó las letras A, B, C Y D; A indica que se cumple adecuadamente, B indica que se cumple parcialmente, C indica que no se cumple adecuadamente y D indica que no se cumple.

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

### 7.1 Resultados de la búsqueda

Se incluyó estudios publicados de ensayos clínicos cuya intervención fue el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como neuroprotector en fetos de mujeres con riesgo de parto pretérmino. Inicialmente se identificaron 21 artículos potencialmente seleccionables, relacionados con el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . Luego de aplicar los criterios de inclusión se descartaron 12 artículos claramente por no cumplir las características de ensayos clínicos. De los nueve artículos seleccionados, cinco cumplen con los requisitos iniciales planteados y cuatro fueron eliminados por ser retrospectivos.

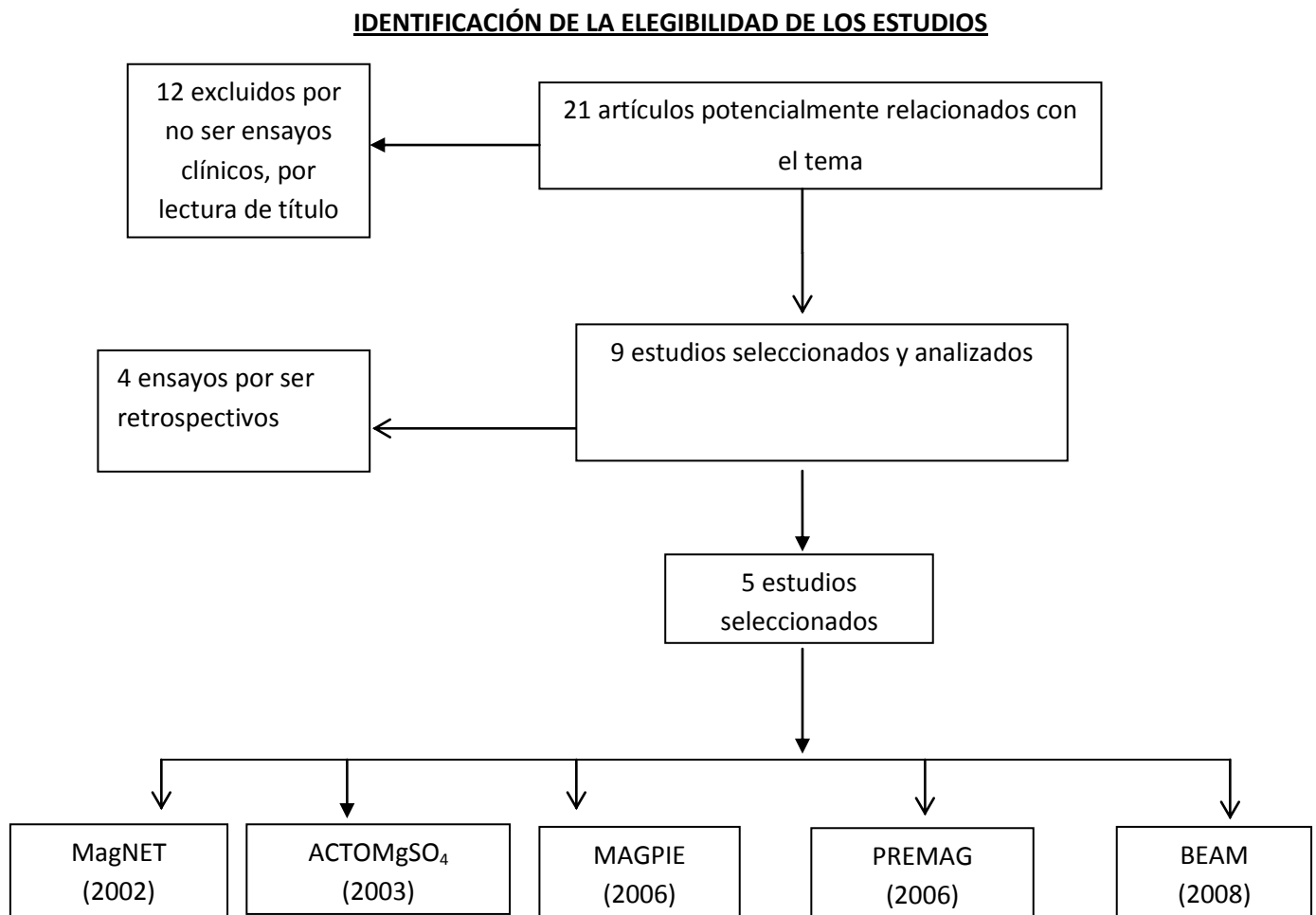


Figura 4.

## **7.2. Razones para la exclusión de los estudios**

Dentro de la búsqueda realizada inicialmente se pudieron identificar 21 artículos potencialmente analizables, ya que cumplían con el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en la gestación. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión se pudo realizar una selección mas precisa de los mismos: Así se excluye a doce artículos porque éstos no cumplieron los criterios de inclusión, de estos nueve artículos utilizan al  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en otras patologías que no se relacionan con las de la revisión sistemática. Un artículo se relaciona con dosis de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  frente a diferentes tratamientos en la eclampsia y no cumple con los requisitos de ensayo clínico. Otra publicación se la descartó porque buscaba efectos a nivel de la agregación plaquetaria, mientras que en otro se comparó los efectos ritodrine con el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en el flujo fetal doppler.

Después de realizar esta selección se pudo obtener nueve artículos que cumplían con las características planteadas, pero en una segunda revisión se excluye a cuatro por no cumplir con los criterios de ser ensayos clínicos aleatorizados.

## **7.3. Análisis de datos**

Se realizó un metaanálisis, con modelo de efectos aleatorios usando el programa RevMan, versión 5.2, se utilizó los riesgos relativos RR y OR de los estudios, de esta manera se obtuvo un RR ponderado, sobre las variables estudiadas. En los estudios existieron variables que no fueron parte del metaanálisis general, pero se las estudió de forma individual como la deficiencia del sistema motor grueso, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y otros resultados como edema pulmonar, náusea, vomito, depresión respiratoria, corioamnionitis, hemorragia postparto, el uso de corticoides antenatales y la terminación del parto por cesárea.

## 8. ESTUDIOS INCLUIDOS

En general, todos los artículos corresponden a ensayos clínicos que evalúan el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  contra placebo, en mujeres gestantes con parto pretérmino y con la presencia de otras patologías obstétricas asociadas. Una de las investigaciones, The Magnesium and Neurologic End points Trial (MagNET) (2002) (35), estudió a dos grupos de los cuales uno se orientó para neuroprotección y el otro para tocólisis.

Los estudios que investigaron el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  exclusivamente en la neuroprotección fetal fueron 3:

- Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM) (2008) (36).
- The Australian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg4) (2003)(24).
- Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial (2006) (37).

El estudio Magpie (38), fue realizado para evaluar la efectividad de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en la prevención de crisis convulsivas en mujeres embarazadas con preeclampsia y como variable secundaria se evaluó su eficacia en la neuroprotección neonatal. Se realizó el seguimiento a los recién nacidos elegidos quienes fueron evaluados a los 18 meses de edad.

### **8.1. Descripción general de los estudios**

Se incluyó cinco estudios: MagNET (2002), ACTO MgSO<sub>4</sub> (2003), Magpie (2006), PREMAG (2006), BEAM (2008) que fueron desarrollados a través del diseño de ensayos clínicos, los mismos que describen el uso del SO<sub>4</sub>Mg en embarazos menores de 37 semanas, con intención de tratamiento como tocolítico, anticonvulsivante y neuroprotector fetal. Se seleccionó a mujeres con embarazos únicos o múltiples con alto riesgo de parto pretérmino, con o sin ruptura de membranas y labor de parto con dilatación cervical entre 4 a 8 cm, con un tiempo de espera de 2 a 24 horas para el parto pretérmino y cumplir la dosis de la intervención, no hay límite inferior para la edad gestacional, la cual se estableció en la inscripción de la gestante, el mejor método para estimar la edad gestacional fue la ecografía temprana e historia menstrual. Además se obtuvo consentimiento informado de las mujeres que fueron elegidas y que estaban dispuestas a participar.

El estudio MagNET (2002) presentó dos objetivos de tratamiento uno en base a tocólisis dependiendo de la dilatación cervical y el otro grupo para neuroprotección, incluyó etnias diferentes (negra en comparación a blanca). En el ensayo de ACTOMgSO<sub>4</sub> (2003) valoraron como criterios primarios la mortalidad pediátrica total en los niños con edad corregida hasta los dos años; parálisis cerebral y la combinación de las dos variables como evento adverso de muerte o parálisis cerebral a los dos años de seguimiento. MAGPIE (2006) este tubo como objetivo la neuroprotección de la madre con preeclampsia, las dosis de SO<sub>4</sub>Mg fueron de 4 g por vía intravenosa durante 10 a 15 minutos seguido de un gramo hora durante 24 horas o 5 g cada 4 horas por vía intramuscular durante 24 horas.

PREMAG (2006) se incluyó a menores de 33 semanas, las mujeres fueron asignadas al azar a 4 g de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  intravenoso o un volumen equivalente a placebo durante 30 minutos. La variable principal de este estudio fue valorada por ecografía craneal en el lactante que presentaba lesión de la sustancia blanca.

BEAM (2008) este ensayo utilizó como dosis de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  de dosis de carga 6 g administrado en 20 a 30 minutos seguido de una infusión de mantenimiento de 2 g/hora, fue el único estudio en el cual se realizó una repetición de la intervención.

Los cinco estudios incluyen una muestra total de 6.145 fetos que fueron randomizados y analizados en las diferentes variables como muerte pediátrica, parálisis cerebral, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, déficit del sistema motor grueso, divididos en un grupo de 1.585 pacientes expuestas a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y otro de 1.674 pacientes expuestas al placebo. De las participantes que fueron incluidas en el estudio de cada variable, en sólo un estudio (MagNET) (2002) se combina a dos variables formando una sola.

Los cinco estudios fueron randomizados y tuvieron la intención de tratamiento. Se realizó un seguimiento a los recién nacidos que fueron expuestos a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  a partir de los 18 hasta 24 meses para ser controlados por un equipo multidisciplinario que se encargó de realizar pruebas y valoraciones para determinar el grado de lesión neurológica en el grupo expuesto, comparándolo con el grupo de placebo.

## 9. MEDIDAS DE RESULTADOS

En el análisis de los cinco estudios seleccionados, se diferencian resultados primarios y secundarios, cada uno de ellos define a cada variable de una manera muy similar, cuatro de los cinco estudios determinan como resultado primario la muerte fetal y la parálisis cerebral evaluada en el primer y segundo año en los sobrevivientes. Mientras que como resultados secundarios se evalúan la leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular. Cada estudio explica las definiciones de las variables primarias como lo describe la tabla 4.

También señalan efectos maternos adversos secundarios a la administración del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , explican causas de suspensión de la intervención y las características demográficas de las participantes.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En los 5 estudios clínicos seleccionados, la dosis del SO<sub>4</sub>Mg es diferente:

ESTUDIO	EDAD GESTACIONAL	INTENTO DE TRATAMIENTO	INTERVENCIÓN SO <sub>4</sub> Mg	COMPARACIÓN
MagNET (Mittendorf 2002)	25 – 33	Tocólisis dilatación < 4 cm	4 g en bolo seguido 2 - 3 g/hora mantenimiento	Otro tocolítico
		Neuroprotección > 4 cm	4 g en bolo	Placebo
ACTO SO <sub>4</sub> Mg (Crowther 2003)	<30	Neuroprotección de fetos, infantes y niños	4 g en 20 minutos luego 1 g/h hasta 24 horas. Al nacimientos no repetir	Placebo
Magpie 2006	< 37	Neuroprotección en madres preeclámpticas	4 g en 10 - 15 minutos luego 1 g/h por 24 horas 5 g cada 4 horas IM por 24 horas (no repetir)	Placebo
PREMAG (Marret 2006)	< 33	Neuroprotección en fetos, infantes y niños	4 g no repetir	Placebo
BEAM (Rouse 2008)	24 – 32	Neuroprotección en fetos, infantes y niños	6 g en 20 a 30 minutos seguido de 2 g/h retratamiento permitido	Placebo

Tabla: (3)

**RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS**

<b>MagNET 2002</b>	Primario: resultados adversos en la salud neonatal pediátrica a los 18 meses de edad.	
<b>ACTO MgSO4 2003</b>	Primario: mortalidad total pediátrica hasta los 2 años de edad, lesión cerebral, y un resultado combinado de muerte o lesión cerebral a los 2 años. Secundario: Hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular quística, discapacidad neurosensorial.	PC: anomalías de tono y la pérdida de motricidad
<b>Magpie 2006</b>	Principal: resultado combinado muerte o discapacidad neurosensorial a los 18 meses. Secundario: muerte, discapacidad neurosensorial, retraso del habla.	PC grave: no pueden caminar o poco probable que lleguen a caminar sin ayuda a los 24 meses.
<b>PREMAG 2006</b>	Primario: mortalidad fetal o neonatal antes del alta hospitalaria, lesión de materia blanca grave, resultado combinado de muerte o lesión de materia blanca grave. Secundario: lesión de materia blanca severa o moderada, no hemorragia periventricular parenquimatosas, lesiones cavitarias y sus extensiones, complicaciones neonatales.	LMB grave: leucomalacia periventricular quística, hemorragias parenquimatosas grandes unilaterales, quiste proencefálico causado por hemorragia o infarto.
<b>BEAM 2008</b>	Primario: mortalidad total pediátrica, la combinación de muerte fetal o infantil por un año de edad o lesión cerebral moderada o grave a los dos años. Secundario: complicaciones neonatales, lesión cerebral leve, moderada y grave, muerte fetal y muerte infantil, hemorragia intraventricular.	PC: presencia de al menos dos de los tres criterios: un mínimo de 30% de retraso en el retraso en el desarrollo del motor grueso; anomalías en tono muscular, movimiento o reflejos tendinosos profundos, o persistencia de reflejos primitivos, o la ausencia de los reflejos protectores.

Tabla 4.

(PC) Parálisis cerebral, (LMB) lesión de la materia blanca

**TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS**

ESTUDIO	MUESTRA mujeres/fetos	CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN	DOSIS SO <sub>4</sub> Mg	SEGUI MIENTO	Muerte pediátrica	Parálisis cerebral	HIV	LPV	SMG
<b>MagNET</b> Mittendorf 1995-1997 2002 EE.UU	149 mujeres 165 fetos <b>92 tocólisis:</b> SO <sub>4</sub> Mg: (T) 46 mujeres 55 fetos Otra tocólisis: 46 mujerea 51 fetos <b>57 no tocólisis</b> SO <sub>4</sub> Mg: (NP) 29 mujeres 30 fetos Placebo: 28 mujeres 29 fetos 3,5% G 100% LP	24-33 semanas Único o gemelar Labor pretérmino	Bradycardia- Taquicardia fetal Evidencia clínica de infección o preclampsia	4 g bolo	18 m	SO <sub>4</sub> Mg: (T+NP) (n=85) 27 (32%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=80) 15 (19%) OR (IC 95%) OR: 2,0 (0,99-4,1) P:0,04  Este estudio analiza las dos variables conjuntamente.		No describe	No describe	No describe
<b>ACTOMgSO<sub>4</sub></b> Crowther 1996-2000 Australia- Nueva Zelanda 2003	1062 mujeres 1255 fetos 17% múltiple 63% LP 9% RPPM 15% preeclampsia	< 30 semanas Únicos- múltiples Parto esperado en 24 horas	2do etapa del parto SO <sub>4</sub> Mg contraindicado	4 g en 20 min luego 1g/h hasta el parto o hasta 24hs	24 m	SO <sub>4</sub> Mg: (n=629) 87 (13,8%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=626) 107 (17,1%) RR (95% IC) 0,85 (0,62-1,05) P: 0,19	SO <sub>4</sub> Mg: (n=629) 36 (6,8%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=626) 42 (8,2%) RR (95%IC) 0,85 (0,55-1,31) P: 0,38	SO <sub>4</sub> Mg: (n=629) 165 (27,7) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=626) 148 (25,3) RR (95% IC) 1,11 (0,92-1,34) P: 0,36	SO <sub>4</sub> Mg: (n=629) 22(3,7%) No SO <sub>4</sub> Mg (n= 626) 21 (3,6%) RR (IC 95%) 1,04 (0,58-1,88) P: 0,92	SO <sub>4</sub> Mg (n=629) 18 (3,4%) No SO <sub>4</sub> Mg (n=626) 34 (6,6%) RR (IC 95%) 0,53 (0,30-0,92) P: 0,02
<b>Magpie</b> 1998-2001 2006	1593 fetos Randomizados < 37 EG	Preeclampsia Único - múltiple	Hipersensibilidad Mg Coma hepático Miastemia gravis	4g bolo en 10-15 min luego 1g/h por 24hs. 4 g bolo IV con 10 g IM seguido de 5 g cada 4 h por 24 hs.	18 m	SO <sub>4</sub> Mg: (n=798) 209 (26%) No SO <sub>4</sub> Mg (n=795) 188 (89%) RR (IC 95%) 1,11 (0,93-1,31)	SO <sub>4</sub> Mg: (n= 798) 2 (0,2%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n= 765) 5 (0,6%) RR (IC 95%) 0,40 (0,08-2,05)	No describe	No describe	No describe

<b>PREMAG</b> Marret 1997-2003 Francia 2006	564 mujeres 688 fetos 22% múltiple 85% LP 61% RPPM	< 33 semanas Único, gemelar, triple. Parto esperado en 24 horas	Anormalidad cromosómica o congénita severa, Indicación emergente de cesárea, Embarazo asociado con enfermedad vascular, Bloqueadores de canales de Ca, digitálicos o indocin previa 24 horas, Betamiméticos, aminoglucósidos o esteroides previa 1 hora SO <sub>4</sub> Mg contraindicado	4 g bolo en 30 min	24 m	SO <sub>4</sub> Mg: (n= 352) 34 (9,4%) No SO <sub>4</sub> Mg: ( n= 336) 38 (11,3%) OR ajustado (IC 95%) 0,85 (0,55-1,32) P: 0,45	SO <sub>4</sub> Mg: (n=352) 22 (6,25%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n= 336) 30 (8,9) OR ajustado (IC 95%) 0,70 (0,41-1,19) P: 0,35	SO <sub>4</sub> Mg: (n=352). 71 (20%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=336) 82 (24,4%) OR ajustado (IC 95%) 0,83 (0,62- 1,09)	SO <sub>4</sub> Mg: (n=352) 27 (7,6%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=336) 28 (8,3%) OR ajustado (IC 95%) 0,92 (0,55- 1,53)	SO <sub>4</sub> Mg: (n=352) 18 (5,1%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=336) 22 (6,5%) OR ajustado (IC 95%) 0,78 (0,43- 1,43)
<b>BEAM</b> Rouse 1997 – 2004 EE.UU 2008	2241 mujeres 2431 fetos 9% G 10% LP 87% RPPM	24-31 semanas RPPM LP Dilatación cervical 4-8 cm Simple/gemelar	Parto < 2 horas Dilatación > 8 cm, RRPM < 22 semanas, Malformaciones fetales, Muerte intrauterina, HT/ Preeclampsia SO <sub>4</sub> Mg previo 12 horas y contraindicado	6 g en bolo en 20-30 min, luego 2g/h por 12 h	24 m	SO <sub>4</sub> Mg: (n=1188) 103 (8,6%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=1256) 96 (7,6%) RR (IC 95%) 1,13 (0,87-1,48) P: 0,41	SO <sub>4</sub> Mg: (n=1188) 41 (3,4%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n=1256) 74 (5,8%) RR (IC 95%) 0,59 (0,40-0,85) P: 0,03	SO <sub>4</sub> Mg: (n=1188) 218 (18,3%) No SO <sub>4</sub> Mg: (n= 1184) 256(21,6%) RR (IC 95%) 0,91 (0,78- 1,08)	SO <sub>4</sub> Mg: (n=1188) 21 (1,7%) NO SO <sub>4</sub> Mg: (n=1256) 27 (2,1%) RR (IC 95%) 0,82 (0,47- 1,45)	SO <sub>4</sub> Mg: (n=1188) 20 (1,6%) No SO <sub>4</sub> Mg (n=1256) 38 (3%) RR (IC 95%) 0,56 (0,33- 0,95) P: 0,95

Tabla 5.

**G:** gemelar, **EG:** edad gestacional, **LP:** labor pretérmino, **RPPM:** ruptura prematura pretérmino membranas, **HT:** hipertensión, **SO<sub>4</sub>Mg:** sulfato de magnesio, **RR:** riesgo relativo, **IC:** intervalo de confianza, **NP:** neuroprotección, **T:** tocólisis, **HIV:** hemorragia intraventricular, **LPV:** leucomalacia periventricular, **SMG:** disfunción motor grueso.

## 10. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Los estudios identificados son de buena calidad, en ellos se cumplen los criterios planteados aunque en otros se cumple de manera parcial. En los estudios se identifican como posibles factores de sesgo, la diferente población expuesta al  $\text{SO}_4\text{Mg}$ ; además no existe un esquema terapéutico establecido ya que los autores utilizan dosis de esquemas distintos, basados en tratamientos secundarios como tocólisis y anticonvulsivantes en regímenes preestablecidos para estas patologías. Por otra parte, aunque la mayoría de los estudios incluyeron mujeres con parto dentro de 24 horas, no todas las pacientes tuvieron el parto dentro de ese período, lo que plantea la sincronización de la infusión del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  para la neuroprotección del feto.

Los estudios no mantienen un promedio de edad gestacional, no existe una condición uniforme en las patologías de base, no se realiza un seguimiento de manera completa a todas las pacientes estudiadas. Los estudios incluyen diferentes etnias, diferentes formas de valorar los efectos adversos y realizan asociación de variables que no permiten compararse entre los diferentes ensayos. Sobre el pronóstico pediátrico y su seguimiento en los estudios, existen variaciones en el tiempo y la forma de evaluar. Dentro del análisis de las variables expuestas frente al placebo, los universos son diferentes por lo que no se puede decir que en todos los participantes el efecto se cumpla de una manera uniforme. En el desarrollo de los estudios, las participantes son expuestas a otros tipos de medicamentos como corticoides, bloqueadores de calcio, digitálicos; lo que puede enmascarar el efecto del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . No todos los artículos son destinados para neuroprotección fetal, en sus resultados secundarios y en un seguimiento posterior, se mostró el efecto potencialmente benéfico del sulfato.

A pesar de que no se informó sobre la heterogeneidad estadística entre los estudios, se presenta diferencia clínica en la selección y las características del paciente, todas las pacientes en el Magpie

(2006) se inscribieron con un diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, en los otros ensayos el trabajo de parto pretérmino, la ruptura prematura de membranas fueron las principales indicaciones de ingreso, 87% de las pacientes en el estudio BEAM (2008) ingresaron con ruptura prematura pretérmino de membranas, y el 63% en ACTO MgSO<sub>4</sub> (2003) tenían trabajo de parto pretérmino. En PREMAG (2006) la mayoría de las pacientes tenían las dos patologías, labor de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas. Todas las pacientes del MagNET (2002) se inscribieron por labor de parto pretérmino. Se ha demostrado que la infección-inflamación modifican el riesgo de parálisis cerebral. Es posible que el impacto del SO<sub>4</sub>Mg en la neuroprotección pueda ser diferente según la indicación de parto pretérmino, sin embargo, en los estudios predominaron las pacientes con ruptura prematura de membranas y labor de parto pretérmino.

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO					
<u>CRITERIOS DE EVALUACIÓN</u> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple				
	<b>BEAM (ROUSE)</b>	<b>PREMAG (MARRET)</b>	<b>ACTOMgSO4 (Crowther)</b>	<b>MagNET (Mittendorf)</b>	<b>MAGPIE</b>
¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?	A	A	A	A	A
<u>SELECCIÓN DE LOS SUJETOS</u>					
¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?	A	A	A	A	A
¿Se han utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?	A	A	A	A	A
¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?	A	A	A	A	B
¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?	A	A	A	A	A
¿Están claramente establecidos que los controles no son casos?	A	A	A	A	A

<u>EVALUACIÓN</u>					
¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?	A	A	A	B	B
¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?	A	B	A	B	A
<u>FACTORES DE CONFUSIÓN</u>					
¿Se han identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes	A	A	A	A	A

<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>					
¿Se presentan los intervalos de confianza?	A	A	A	A	A
<b>SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> Codifique la respuesta con +++, ++, +, -					
¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de elementos de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto?	++	++	++	+	+
Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto global se debe a la intervención del estudio?	+++	++	++	+	++
¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va destinada esta guía?	+++	+++	+++	+	+

Tabla 6.

## **11. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS**

Cinco ensayos (6145 recién nacidos) fueron elegibles para su inclusión en esta revisión: el primero realizado en EE.UU. (MagNET 2002) el segundo fue realizado en Australia y Nueva Zelanda (ACTOMgSO<sub>4</sub> 2003), el tercero es (Magpie 2006) realizado en países en vías de desarrollo como Argentina, Cuba, Pakistán; el cuarto en Francia (PREMAG 2006) y el quinto en EE.UU. (BEAM 2008). Los ensayos se dirigieron específicamente a mujeres con probabilidad de parto pretérmino y el magnesio se utilizó con fines de neuroprotección, aunque un estudio (MagNET 2002) también tuvo un brazo tocolítico. El estudio (Magpie 2006) fue diseñado para evaluar si el magnesio previene la eclampsia en mujeres con preeclampsia; se incluyó mujeres de todas las edades gestacionales.

### **11.1 Muerte fetal**

De los cinco estudios seleccionados, cuatro relacionan la administración de SO<sub>4</sub>Mg para la neuroprotección fetal con la variable de muerte fetal.

En el metaanálisis fueron incluidos 2.967 fetos, donde no se encontró una reducción significativa en las variables de muerte fetal (figura 5) (RR 1 IC 95% 0,84 - 1,18). En este análisis no se incluyó el estudio MagNET (2002) porque contrariamente a la hipótesis original, este ensayo aleatorizado encontró que el uso de sulfato de magnesio prenatal se asoció con un peor resultado perinatal en relación a dosis – respuesta, ya que los resultados adversos tenían niveles más altos de SO<sub>4</sub>Mg a nivel del cordón umbilical con un factor de riesgo significativo (RR 3,7 IC 95% 1,1 a 11,9) (35).

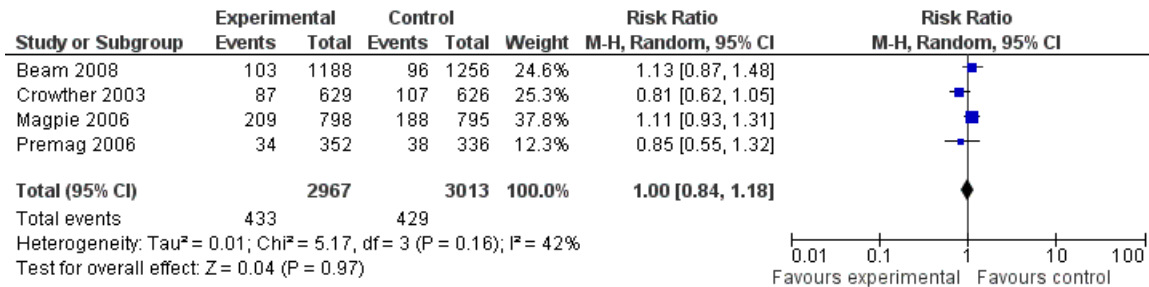


Figura 5.

### 11.2 Parálisis cerebral

Se incluyó cuatro estudios de manera conjunta y se establece como resultado la parálisis cerebral.

Se evaluaron un total de 2.967 niños expuestos a SO<sub>4</sub>Mg en comparación a 3.013 del grupo placebo obteniendo RR ponderado de 0,68 IC 95% (0,53 - 0,87). Donde el grupo expuesto a sulfato de magnesio reporta un RR favorable a la intervención

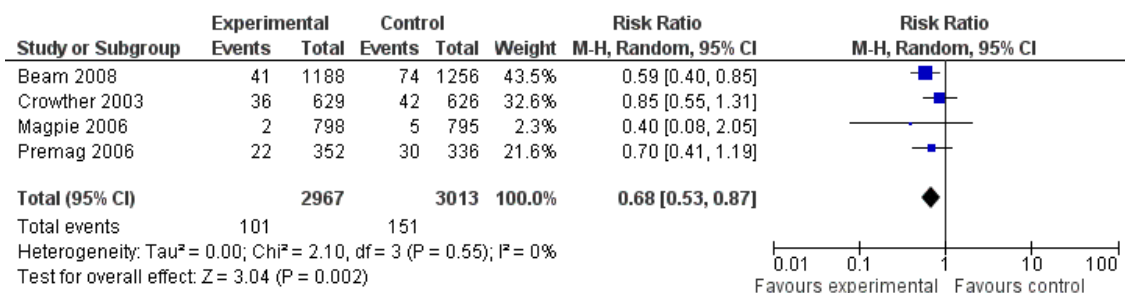


Figura 6.

### 11.3 Hemorragia intraventricular

Se identificaron tres estudios en los que se realizó el análisis de la variable de la hemorragia intraventricular (figura 7), donde se encontró un (RR 0,96, IC 95% 0,82 - 1,12). De esta manera se determinó que la intervención no reporta resultados favorables al uso del sulfato de magnesio.

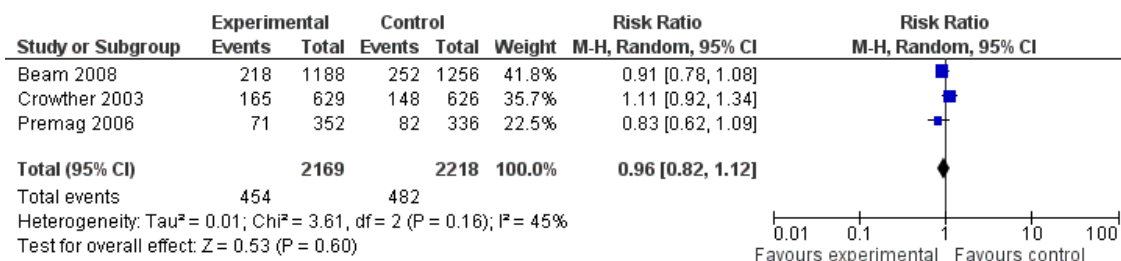


Figura 7.

### 11.4 Leucomalacia Periventricular

Tres ensayos clínicos estudian esta variable en 2.169 fetos como muestra la figura 8; donde se mostró un valor de (RR 0,92 IC 95% 0,67 - 1,27) por lo que no cumple con un papel protector para la leucomalacia periventricular. No se incluyeron los otros dos estudios porque en el ensayo MagNET (2002) se realiza una asociación de las variables de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, mientras que en el estudio Magpie (2006) no se describe esta variable.

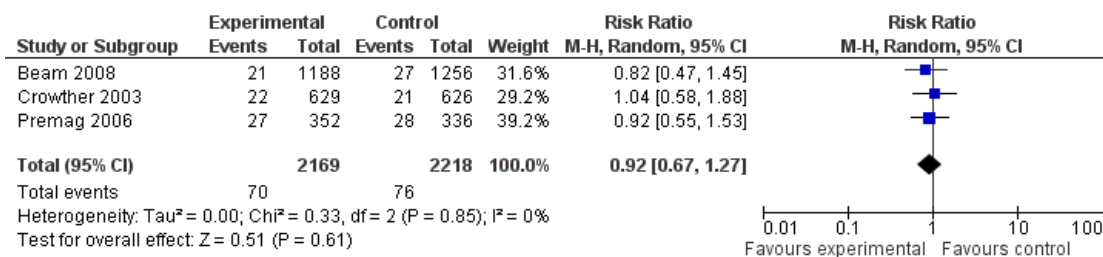


Figura 8.

### 11.5 Sistema motor grueso

Tres ensayos clínicos estudian esta variable en 2.169 fetos como muestra la figura 9; donde se obtuvo un valor de (RR 0,60 IC 95% 0,44 - 0,84), así el uso del sulfato de magnesio muestra un factor protector. No se incluyen los otros dos estudios porque en el ensayo MagNET (2002) se

realiza una asociación de las variables de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, mientras que en el estudio Magpie (2006) no se describe esta variable.

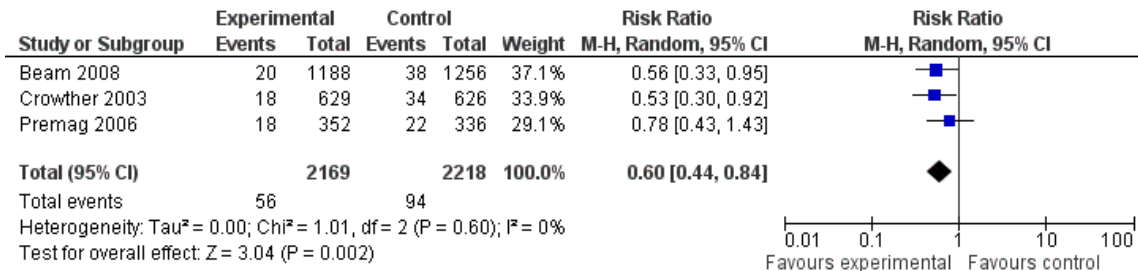


Figura 9.

### 11.6 Resultados secundarios

No se mencionan los resultados secundarios en todos los ensayos clínicos, en algunos se los describe como eventos adversos secundarios a la intervención, ya que la intención de los estudios es demostrar el efecto del sulfato de magnesio en las variables primarias descritas anteriormente.

#### 11.6.1 Edema pulmonar

Se lo reporta en el ensayo BEAM (2008) como resultado obstétrico o potencial evento adverso atribuibles a la intervención del estudio; en el grupo expuesto al SO<sub>4</sub>Mg se encontró ocho eventos (0,7%) en 1.086 pacientes, comparado con tres casos (0,3%) de 1.141 pacientes con un valor de (P 0,11), en el grupo del placebo.

### **11.6.2 Parto por cesárea**

El ensayo BEAM (2008) reportó que de 1.086 pacientes expuestas al  $\text{SO}_4\text{Mg}$ , en 417 casos (38,4%) el embarazo fue terminado por cesárea. En contraparte en el grupo que recibió placebo de 1.141 embarazadas, 448 pacientes (39,3%) terminaron su embarazo por cesárea. (P 0,68).

### **11.6.3 Náusea y vómito**

Fueron reportados en el estudio BEAM (2008) en las madres que recibieron la medicación en estudio, 166 pacientes (15,4%) de 1.078 pacientes frente al grupo de placebo donde se encontró 19 casos (1,7%) de 1.125 pacientes. (P < 0,001). En el ensayo PREMAG (2006) se reportó nueve casos (3,1%) de un total de 286 pacientes en el grupo que recibió  $\text{SO}_4\text{Mg}$ .

### **11.6.4 Depresión respiratoria**

En el estudio BEAM (2008), se identificaron siete casos (0,6%) de depresión respiratoria de un total de 1.078 pacientes que recibieron  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y tres eventos (0,3%) de 1.125 en el grupo que recibió placebo (P 0,22); estos cuadros se resolvieron a la administración de oxígeno. En el estudio ACTO  $\text{MgSO}_4$ , no se presentan efectos maternos adversos de importancia, no hay diferencia en el valor de disminución de la frecuencia respiratoria en los dos grupos; no disminuye menos de 16 respiraciones por minuto, pero hay una mayor disminución de la presión sanguínea diastólica en el grupo de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  más de 15 mmHg de la línea basal (77/14,4% frente 52/9,9%); (RR 1,46; 95% IC 1,05 - 2,03), (P 0,02).

### **11.6.5 Corioamnionitis**

En el ensayo BEAM (2008) se encontraron 127 casos (11,7%) de un total de 1.086 pacientes en el grupo de la intervención. En el grupo que recibió placebo se identificaron 131 eventos (11,5%) de 1.114 (P 0,88).

En el estudio PREMAG (2006) en el grupo de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  de un total de 286 pacientes se reportaron 27 casos (9,5%) y en el grupo placebo de un grupo de 278 pacientes se reportaron 34 eventos (12,6%)

En el estudio ACTSO4Mg de un total de 535 pacientes que recibieron  $\text{SO}_4\text{Mg}$  se presentaron en 73 casos (13,6%), frente a 72 casos (13,7%) de 527 pacientes que recibieron placebo.

#### **11.6.6 Corticoides antenatales**

El estudio BEAM (2008) indica que 1.029 (96,9%) de 1.062 pacientes (P 0,49) del grupo expuesto al  $\text{SO}_4\text{Mg}$  recibió la administración antenatal de corticoides y en el grupo placebo 1088 (97,5%) de 1.116 pacientes. PREMAG (2006) reportó que el uso de corticoides prenatales en el grupo de la intervención fue en 270 pacientes (95,1%) de 286 pacientes, y en el grupo que uso de placebo se utilizó en 261 pacientes (94,6%) del total de 278.

#### **11.6.7 Hemorragia posparto**

En el estudio PREMAG (2006), se reportó que en el grupo que recibió  $\text{SO}_4\text{Mg}$  dos mujeres sufrieron hemorragia posparto severa (una fue por placenta previa y la otra fue embarazo gemelar), en el ensayo ACTOSO4Mg no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en el número de hemorragias posparto, 26 pacientes (4,9%) en el grupo de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  y 25 pacientes (4,7%) en el grupo de placebo.

## 12. DISCUSIÓN

En la actualidad se considera al parto pretérmino como una de las principales causas de morbi - mortalidad neonatal, que se complica aún más cuando se ven involucrados otros factores como bajo peso al nacer, edad gestacional extrema y otras patologías obstétricas asociadas.

En el tratamiento para retrasar el parto pretérmino, se han utilizado diferentes medidas terapéuticas, así se introduce el uso de fármacos tocolíticos con el fin de retrasar o inhibir la dinámica uterina, el empleo de medicamentos para acelerar diferentes procesos fisiológicos como el uso de corticoides en la maduración pulmonar, etc.

Posteriormente los investigadores encontraron que los recién nacidos pretérmino manifestaban diferencias en su desarrollo cognitivo frente a los recién nacidos a término, de esta manera llegaron a determinar que los fetos nacidos pretérmino eran más susceptibles a sufrir trastornos neurológicos. En la búsqueda de solucionar estos trastornos se pudo rescatar de estudios observacionales ciertas medidas realizadas antes del parto que podían disminuir esta lesión a nivel cerebral.

El  $\text{SO}_4\text{Mg}$  ha sido ampliamente utilizado en la Obstetricia ya sea como tocolítico o en el tratamiento y la prevención de la eclampsia, es un fármaco seguro para la madre y el feto (siempre que sea monitorizado y que no sobrepase la ventana terapéutica) aunque en la actualidad su efecto tocolítico ha sido desplazado por otros fármacos más eficaces puesto que su utilidad en la prevención del parto pretérmino está cuestionada.

El sulfato de magnesio actúa en ciertas acciones fisiológicas que se manifiestan con muchas implicaciones clínicas como en la intervención enzimática de los procesos dependientes de ATP. Por sus características químicas el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  compite por medio de su valencia con el calcio causando

un efecto inhibitor de los receptores NMDA, los cuales se activan por mecanismos de estrés oxidativo como la hipoxia, con la entrada de iones de calcio a las células del tejido nervioso provocando un edema citotóxico. Clínicamente se ha demostrado que presenta un efecto a nivel del flujo sanguíneo cerebral por efectos de vasodilatación, posee propiedades de estabilizador de membranas (disminuye la excitabilidad neuronal) y bloquea la acción de las citoquinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno.

A partir de estas generalidades químicas, los estudios plantean comprobar si el sulfato de magnesio administrado antes del parto pretérmino, reduce el riesgo de parálisis cerebral, de lesión del sistema motor grueso, muerte, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular.

De esta manera se seleccionaron estudios que analizaron el uso del sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal, así se encontraron cinco ensayos clínicos que evaluaron a 6145 fetos: a) MagNET (2002), b) ACTOMgSO<sub>4</sub> (2003), c) Magpie (2006), d) PREMAG (2006), y e) BEAM (2008). En otros estudios se administró SO<sub>4</sub>Mg a mujeres gestantes con parto pretérmino inminente, con el objetivo de disminuir la frecuencia de las lesiones a nivel cerebral. En los cinco estudios se aplicó el modelo de efectos aleatorios y se realizó el metaanálisis utilizando como medida estadística el riesgo relativo (RR) ponderado. Los resultados fueron: a) parálisis cerebral (RR 0,68 IC 0,53, 0,87), b) sistema motor grueso: (RR 0,60 IC 0,44, 0,84), c) muerte fetal (RR 1,00 IC 0,84, 1,18), d) hemorragia intraventricular (RR 0,96 IC 0,82, 1,12), e) leucomalacia periventricular (RR 0,92 IC 0,67, 1,27).

En cuanto a las limitaciones se puede establecer que en los resultados de los cinco estudios involucrados el número de casos de las variables que no cumplen con el papel protector son menores que el grupo placebo, esta disparidad muestral hace susceptible que los resultados no

sean precisos. Además en los estudios existieron patologías asociadas que pueden modificar los resultados benéficos del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  ya que en unos estudios predominaba la ruptura prematura pretérmino de membranas, en otro se caracterizaba por pacientes con labor pretérmino con membranas intactas. Otra limitación en el metaanálisis se relaciona con los resultados neurológicos a largo plazo, en parte debido a las limitaciones metodológicas de los estudios. Solamente dos estudios (Crowther 2003 y Rouse 2008) fueron diseñados para evaluar los efectos a largo plazo del  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . Por otra parte el régimen del sulfato de magnesio difiere entre los estudios (un bolo, bolo y mantenimiento, tiempo de administración 12 - 24 horas, el reinicio o no del tratamiento). Sin embargo todos o la mayoría de estudios incluyen mujeres con parto pretérmino con duración de 24 horas, pero no todas las pacientes alumbraron en el tiempo planeado.

Se observó que la tasa de efectos maternos secundarios al  $\text{SO}_4\text{Mg}$  fue mayor en el grupo de la intervención, pero las complicaciones maternas graves fueron muy poco frecuentes.

Así, finalizada esta revisión sistemática se reafirma lo planteado por los estudios: El tratamiento con sulfato de magnesio en las mujeres en situación de riesgo de parto inminente antes de las 37 semanas de gestación tiene un efecto protector significativo en las variables de parálisis cerebral y en la lesión del sistema motor grueso (Los estudios excluyeron a los recién nacidos que presentaron malformaciones congénitas descubiertas posteriormente al nacimiento para así descartar como resultado de muerte a la intervención). En contraparte, en las variables de muerte fetal, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular no hay evidencia de que este fármaco las pueda prevenir o atenuar (aunque el número de eventos de estas variables son menos frecuentes en el grupo del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en los sobrevivientes).

En cuanto a las posibles aplicaciones prácticas, el potencial del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  como neuroprotector es justificable para prevenir la parálisis cerebral así como para evitar la lesión del sistema motor grueso.

Con estos antecedentes se debería implementar el uso del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  para la neuroprotección fetal en mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente por los efectos protectores encontrados.

Aún hace falta más investigaciones específicas al respecto, en los próximos años nuevas investigaciones seguirán ilustrando las mejores prácticas clínicas a seguir.

### 13. CONCLUSIONES

- La revisión sistemática realizada permite concluir que el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  es un agente neuroprotector en la parálisis cerebral y en la disminución de la lesión del sistema motor grueso en el feto cuando se administra a mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente.
- No hay evidencia de que el sulfato de magnesio pueda prevenir o atenuar la muerte fetal, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (aunque el número de eventos de estas variables son menos frecuentes en el grupo del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en los sobrevivientes).
- Debido a los efectos beneficiosos del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en la reducción del riesgo de parálisis cerebral y sobre la disfunción motora gruesa en la infancia temprana, los niños que participen en otras investigaciones deben ser evaluados a largo plazo para así determinar la presencia o ausencia de otros efectos neurológicos que afecten la función cognitiva.
- Los resultados secundarios que se relacionan con los efectos adversos maternos en el grupo de intervención no son causa para dejar de implementar el  $\text{SO}_4\text{Mg}$  con fines de neuroprotección.
- El  $\text{SO}_4\text{Mg}$  es un fármaco seguro y relativamente económico, por lo tanto no sería difícil para los servicios de salud de escasos recursos tenerlo a disposición para esta indicación.

#### 14. RECOMENDACIONES

- Implementar el uso prenatal del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en pacientes con amenaza de parto pretérmino inminente para minimizar posibles alteraciones neurológicas como parálisis cerebral y lesiones del sistema motor grueso en los recién nacidos.
- Iniciar el esquema de neuroprotección con una dosis de 4 g intravenoso durante 30 minutos y mantener a una infusión de 1 g/hora hasta 24 horas (39). Este esquema es muy semejante al utilizado en el tratamiento de la profilaxis de la eclampsia en nuestro país, lo que no provocará confusión entre los proveedores de salud perinatal.
- Tomando en cuenta los hallazgos positivos del  $\text{SO}_4\text{Mg}$  prenatal, se debe esperar la realización de estudios adicionales para analizar las variables que no fueron estadísticamente significativas, y así determinar quién debe recibir la medicación, cuál es el mejor momento para la administración, encontrar la dosis adecuada, e identificar si se necesita repetir el tratamiento.
- Mantener un monitoreo de resultados al respecto de neuroprotección que permita la mejora de la calidad de las unidades perinatales.

## 15. GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>APRAXIA</b>	Grupo de trastornos cognitivos que se caracterizan por la incapacidad para realizar las habilidades previamente aprendidas. Los dos subtipos principales de esta enfermedad se refieren a la pérdida de la capacidad de formular mentalmente los procesos involucrados con la realización de una acción. Por ejemplo, puede ser consecuencia de una incapacidad para formular mentalmente el acto de colocar la ropa sobre el cuerpo. La apraxia está generalmente asociada con lesiones del lóbulo parietal dominante (40).
<b>ATAXIA</b>	Deterioro de la capacidad de realizar movimientos voluntarios sin problemas coordinados. Esta condición puede afectar las extremidades, el tronco, los ojos, la faringe, la laringe y otras estructuras. La ataxia puede ser consecuencia de la lesión de la función sensorial o motora. La ataxia sensorial puede ser consecuencia de lesiones o enfermedades de la columna posterior del nervio periférico. La ataxia motora puede estar asociada con enfermedades cerebelosas, enfermedades de la corteza cerebral, enfermedades del tálamo, los ganglios basales, lesiones en el núcleo rojo (41).
<b>COLABORACIÓN COCHRANE</b>	Organización internacional sin fines de lucro e independiente dedicada a mantener información actualizada y exacta acerca de los efectos de la atención sanitaria fácilmente disponible en todo el mundo. Produce y disemina revisiones sistemáticas de intervenciones de atención sanitaria, y promueve la búsqueda de evidencia científica en forma de ensayos clínicos y otros estudios de intervención (42).
<b>DATOS</b>	Información obtenida a través de la observación y / o la experimentación, y examinada posteriormente a través de una serie de análisis estadísticos para determinar resultados (34).
<b>DIAGNÓSTICO</b>	determinación de la naturaleza de una enfermedad, lesión o defecto congénito (42).

**PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA** Una complicación del embarazo caracterizada por un conjunto de síntomas que incluyen la hipertensión materna y proteinuria con o sin edema patológico. Los síntomas pueden variar entre leve y grave. Pre-eclampsia usualmente ocurre después de la semana 20 de gestación, pero se puede desarrollar antes de este tiempo en la presencia de enfermedad trofoblástica. La eclampsia es el inicio de la hiperreflexia, convulsiones, o estado de coma en una paciente con preeclampsia previamente diagnosticada (preeclampsia) (43).

**GLUTAMATO** Es un aminoácido no esencial el ácido glutámico es el neurotransmisor excitatorio más común del sistema nervioso central (44).

**HIPOTONÍA** Es la disminución del tono de los músculos esqueléticos caracterizado por una disminución de la resistencia al estiramiento pasivo (45).

**MARCO CONCEPTUAL** Grupo de conceptos que están definidos de forma amplia y sistemáticamente organizados para proporcionar un centro de actividad, una justificación y una herramienta para la integración y la interpretación de la información (46).

**NEUROPROTECCIÓN** La neuroprotección se refiere a la preservación de la estructura neuronal y su función. En el caso de una lesión que altere la integridad neuronal, implica una reducción en la tasa de pérdida neuronal en el tiempo. Se trata de una opción de tratamiento ampliamente utilizado para preservar el sistema nervioso central (SNC), incluyendo enfermedades neurodegenerativas, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal. La neuroprotección tiene por objeto prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y las lesiones secundarias y detener o al menos retrasar la pérdida de las neuronas. Los mecanismos bioquímicos que intervienen en la lesión cerebral son el aumento de los

niveles de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, citotoxicidad, cambios inflamatorios, la acumulación de hierro, y la agregación de proteínas. De estos mecanismos, los tratamientos neuroprotectores a menudo se dirigen contra el estrés oxidativo y la citotoxicidad los cuales son altamente asociados con trastornos del SNC. Los tratamientos neuroprotectores comunes son antagonistas del glutamato y antioxidantes, que tienen por objeto limitar el estrés oxidativo (47).

**PARAPLEJÍA**

Pérdida severa o completa de la función motora de las extremidades inferiores y las partes inferiores del tronco. Esta condición se asocia con enfermedades de la médula espinal, enfermedades cerebrales, enfermedades del sistema nervioso periférico, enfermedades neuromusculares y enfermedades musculares pueden causar debilidad bilateral de las piernas (48).

**PARTO PRETERMINO**

PARTO antes de las 37 semanas de gestación (259 días a partir del primer día del último período menstrual de la madre, o 245 días después de la fertilización) (49).

**PUBMED**

Base de datos de clasificación de revistas proporcionada por un servicio de la U.S. National Library of Medicine y los National Institutes of Health. La base de datos contiene resúmenes de revistas y citas, e incluye vínculos a artículos de texto completo y otros recursos relacionados (34).

**TOCOLÍTICO**

Los medicamentos que previenen el parto pretérmino y el parto inmaduro por la supresión de contracciones uterinas. Los agentes usados para retrasar la actividad uterina prematura incluyen sulfato de magnesio, beta-miméticos, antagonistas de la oxitocina, los inhibidores de los canales de calcio, y agonistas de los receptores beta adrenérgicos (50).

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Proceso de investigación en el que los investigadores identifican estudios anteriores que abordan una pregunta particular, resumen los hallazgos y, de ser posible, agrupan los datos para el metaanálisis, un proceso en el que el análisis estadístico se realiza con los datos combinados de múltiples estudios (34).

**RIESGO RELATIVO**

Ofrece una proporción de la incidencia de lesión entre dos grupos y es idéntico al cálculo del cociente o razón de riesgo (34).

**VARIABLE**

Todo aquello que se cuestiona o se mide en el estudio. Tiene que haber dos o más categorías de cualidades que las distingan, o características distintivas, un intervalo de valores, parámetros o cuantificadores (34).

## 16. ABREVIATURAS

<b>AMPA</b>	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.
<b>AMP</b>	Adenosina mono fosfato.
<b>ANTENATAL</b>	Antes del nacimiento.
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato.
<b>Ca</b>	Calcio.
<b>EG</b>	Edad gestacional.
<b>G</b>	Gemelar.
<b>HIV</b>	Hemorragia intraventricular.
<b>HT</b>	Hipertensión arterial.
<b>IC</b>	Intervalo de confianza.
<b>LMB</b>	Lesión de la materia blanca.
<b>LPP</b>	Labor pretérmino.
<b>LPV</b>	Leucomalacia periventricular.
<b>SO<sub>4</sub>Mg</b>	Sulfato de magnesio.
<b>Mg<sub>2</sub></b>	Magnesio.
<b>MLCK</b>	Miosina de cadena ligera.
<b>Na</b>	Sodio.
<b>NMDA</b>	Receptores N-metil-de aspartato.
<b>NP</b>	Neuroprotección.
<b>NO</b>	Óxido nítrico.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>PC</b>	Parálisis cerebral.

<b>RPPM</b>	Ruptura prematura pretérmino membranas.
<b>RR</b>	Riesgo relativo.
<b>SMG</b>	Sistema motor grueso.
<b>T</b>	Tocólisis.

## 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barciona A, Pareja Denise, Chedraui P, Resultante perinatal asociada a parto pretérmino en la maternidad "Enrique C. Sotomayor", Guayaquil, Ecuador. Período junio – agosto 2009. Rev. Med. FCM-UCSG. Año 2010. Vol. 16 N°3. Págs. 203-208.
2. Hidalgo LA, Chedraui PA, Chávez MJ. Obstetrical and neonatal outcome in young adolescents of low socio-economic status: a case control study. ArchGynecolObstet 2005; 271:207-11.
3. Díaz J, Chedraui P, Hidalgo L, Medina M. The clinical utility of fetal fibronectin in the prediction of pre-term birth in a low socio-economic setting hospital in Ecuador. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22:89-93.
4. Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J ObstetGynecol 2009; 200:595–609.
5. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3. Art. No.:CD004661; DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub2.
6. Baha M. Sibai, MD Magnesium sulfate for neuroprotection in patients at risk for early preterm delivery: not yet OCTOBER 2011 American Journal of Obstetrics & Gynecology 296-7.
7. Linda A. Hunter, Magnesium Sulfate: Past, Present, and Future: Journal of Midwifery & Women's Health, 2011; 56 (6):566–574.
8. Shaun Brennecke, Magnesium sulphate for fetal neuroprotection Rev Bras Ginecol Obstet. 2011; 33(6):265-70.
9. Alison G. Cahill, Aaron B. Caughey. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction?: Reviews. ACOJ. 2009; 04(3): 585-93.
10. Jhonson LH, Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation: Journal of Pediatrics 2012 Apr; 160(4): 573-577.

11. The Collaborative Eclampsia Trial Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; **345**: 1455-1463.
12. Duley L, Matar H, Almerie M, Hall D. Regímenes alternativos de sulfato de magnesio para mujeres con preeclampsia y eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 8.
13. OMS. Sulfato de magnesio en mujeres en riesgo de parto prematuro para la neuroprotección del feto. 2009. (Acceso febrero 2013). Disponible en: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/complications/preterm\\_birth/cd004661\\_lumbiganonp\\_com/es/index.html](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/preterm_birth/cd004661_lumbiganonp_com/es/index.html)
14. Lina F. Neuroprotective Approaches: Before and after delivery. *Clin Periatol* . 2011; 38: 455-470.
15. Kathlee M, Magnesium Sulphate in eclampsia. *The LANCET* 1998; 351: 66-69.
16. Jhonson LH, Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation: *Journal of Pediatrics* 2012 Apr; 160(4): 573-577.
17. Steinhauer C, Gallo V, News on glutamate receptors in glial cells: Special issue: *Trends in Neurosciences*, 1996 Aug; 19(8):339-45.
18. Maged M. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstetric Gynecol* August 2009; 114(2): 354-364.
19. Magdalena Cruz, Intoxicación Neonatal por Sulfato de Magnesio, *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (3): 261-266.
20. Jhonson LH, Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation: *Journal of Pediatrics* 2012 Apr; 160(4): 573-577.
21. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48:278-288.
22. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1992; 99:547-553.

23. Michael V Johnston, Ali Fatemi, Mary Ann Wilson, Frances Northington, Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care, *Lancet Neurol* 2011; 10: 372–82.
24. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTO SO<sub>4</sub>Mg) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (20):2669-76.
25. Burd I, Breen K, Friedman A, et al. Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;202:292.e1-9.
26. Michael V Johnston, Ali Fatemi, Mary Ann Wilson, Frances Northington, Treatment advances in neonatal neuroprotection, *Lancet Neurol* 2012; 8: 358–68.
27. Jeffrey M. Cellular biology of end organ injury and strategies for prevention of injury. *Clin Perinatol*. 2012; 39: 785-802.
28. Anna G. Euser, Marilyn J. Cipolla. Magnesium sulfate treatment for the prevention of eclampsia: Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, and Pharmacology University of Vermont College of Medicine, *Stroke*. 2009; 40(4): 1169–1175.
29. Nancy N. Cerebral palsy: Medical Aspects, *Pediatr Clin N Am* 2008; 55 (5): 1189–1207.
30. Nadire B, Selim M. Cerebral Palsy: Orthopedic Aspects and Rehabilitation: *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 1209–1225.
31. Sugiura T. Periventricular Leukomalacia is Decreasing in Japan, *pediatrneurol*.2012; 04 (15): 35-39.
32. Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. California: Elsevier; 2011.
33. INEC. ANUARIO DE ESTADISTICAS HOSPITALARIAS: CAMAS Y EGRESOS 2011. (Acceso julio 2013). Disponible en: [WWW.inec.gob.ec/www.ecuador encifras.com](http://WWW.inec.gob.ec/www.ecuador encifras.com).
34. Hurley Wendy L, Métodos de Investigación, Fundamentos de una práctica clínica basada en la evidencia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012; 306-314.

35. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111- 8.
36. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008; 359:895—905.
37. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V. Magnesium sulphate given before very preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007; 114:310-8.
38. Magpie Trial Follow Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulfate with placebo for pre-eclampsia: outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114:289-99.
39. MINISTERIO DE SALUD, Guía Clínica Prevención parto prematuro 2010. (Acceso enero 2013). Disponible en:  
<http://www.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c972f9016e04001011f0113bf.pdf>.
40. PubMed, MeSH Browser. Apraxias. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=apraxia>
41. PubMed, MeSH Browser. Ataxia. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=ataxia>
42. The Cochrane Collaboration website: About US section. (Acceso septiembre 2013). Disponible en: <http://www.cochrane.org/docs/descrip.htm>
43. PubMed, MeSH Browser. Preeclampsia. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=eclampsia>
44. PubMed, MeSH Browser. Glutamato. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68018698>
45. PubMed, MeSH Browser. Hipotonía. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009123>
46. Stedman's Medical Dictionary for the health Professions and Nursing, 6th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
47. Mosby's Medical Dictionary, 8<sup>th</sup> edition. 2009. (Acceso septiembre 2013). Disponible en: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/>

48. PubMed, MeSH Browser. Paraplejía. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=paraplegias>
49. PubMed, MeSH Browser. Parto pretérmino. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=birth%2C+preterm>
50. PubMed, MeSH Browser. Tocolítico. (Acceso septiembre 2013). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=agents%2C+tocolytic>

## 18. ANEXOS

TABLAS DE VALORACIÓN DE ENSAYOS CLINICOS		
<b>IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:</b> Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. Am J ObstetGynecol 2002 <b>Titulo del estudio:</b> MagNET <b>Evaluado por:</b> Drs. Cepeda y Sabay		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple Comentario
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	A
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	B
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	B
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del Estudio?	A
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	B 94,9%
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	B
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	B

<b>SECCIÓN 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
<b>2.1</b>	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++,+ ,ó -	+
<b>2.2</b>	En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	+
<b>2.3</b>	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿Estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	++
<b>2.4</b>	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	++
<b>SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
<b>3.1</b>	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	149
<b>3.2</b>	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	Mujeres con gestación entre 24 y 34 semanas , trabajo de parto , con o sin ruptura de membranas, otro bloque fue raza negra
<b>3.3</b>	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	Neuroprotección Tocólisis
<b>3.4</b>	¿Qué comparaciones se realizan?	Sulfato de magnesio vs placebo
<b>3.5</b>	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. Muerte, curación completa...).	24 meses
<b>3.6</b>	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	OR IC
<b>3.7</b>	¿Cuál es la magnitud del efecto? - Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR, OR, NNT, NNH, etc.) -Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	OR: 2,0 (0,99 - 4,1) IC:95% P:0,04
<b>3.8</b>	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (publicas, industria, sector voluntario, etc.)	No indica
<b>3.9</b>	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta.	Este estudio aleatorio encuentra que la exposición prenatal de SO <sub>4</sub> Mg, está asociado a un empeoramiento de los resultados.

<b>TABLAS DE VALORACIÓN DE ENSAYOS CLINICOS</b>		
<b>IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:</b> Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTO SO4Mg) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA 2003		
<b>TÍTULO DEL ESTUDIO:</b> ACTOMgSO4		
<b>Evaluado por:</b> Drs. Cepeda y Sabay		
<b>SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple Comentario
<b>1.1</b>	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	A
<b>1.2</b>	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
<b>1.3</b>	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	A
<b>1.4</b>	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	A
<b>1,5</b>	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	A
<b>1.6</b>	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
<b>1.7</b>	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A
<b>1.8</b>	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 98,5%
<b>1.9</b>	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
<b>1.10</b>	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	A

<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
<b>2.1</b>	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++,+ ,ó -	++
<b>2.2</b>	En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
<b>2.3</b>	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	++
<b>2.4</b>	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	++
<b>SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
<b>3.1</b>	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	1062
<b>3.2</b>	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	Mujer con gestación simple, doble, triple o cuádruple con fetos mayores de 30 semanas y 24 horas de tiempo planeado para el parto.
<b>3.3</b>	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	Mortalidad pediátrica, parálisis cerebral, combinación muerte - parálisis cerebral.
<b>3.4</b>	¿Qué comparaciones se realizan?	Sulfato de magnesio vs placebo
<b>3.5</b>	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...).	24 MESES
<b>3.6</b>	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	RR, IC
<b>3.7</b>	¿Cuál es la magnitud del efecto? – Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR,OR,NNT,NNH, etc.) -Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	Mortalidad pediátrica: RR: 0,81 (0,62 - 1,05) IC: 95% Parálisis cerebral: RR :0,85 (0,55 - 1,31) IC: 95% Parálisis Cerebral más muerte: RR: 0,83 (0,66 - 1,03) IC: 95 %
<b>3.8</b>	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (publicas, industria, sector voluntario, etc..)	Australian National Health and Medical Research Council.

3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	La mortalidad pediátrica , la parálisis cerebral , los sobrevivientes y la combinación de muerte y parálisis cerebral fueron menores en el grupo de sulfato de magnesio pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas
-----	--	--

<b>TABLAS DE VALORACIÓN DE ENSAYOS CLINICOS</b>		
<b>IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:</b> Magpie Trial Follow Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulfate with placebo for pre-eclampsia: outcome for children at 18 months. BJOG 2007		
<b>TÍTULO DEL ESTUDIO:</b> MAGPIE 2006		
<b>Evaluado por:</b> Drs. Cepeda y Sabay		
<b>SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple Comentario	
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	A
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	A
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	B
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	A
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	B
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	B 64,7%

1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	B
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	B
<b>SECCIÓN 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++,+ ,ó -	++
2.2	En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿Estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	++
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	+
<b>SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	10.141 mujeres con preeclampsia 3.283 niños con datos de seguimiento
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	Mujeres con menos de 37 semanas de gestación y preeclampsia severa
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	Pacientes con preeclampsia para prevenir la eclampsia.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	Sulfato vs placebo
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...).	18 meses
3.6	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	RR , IC
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? – Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR,OR,NNT,NNH, etc.) -Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	El uso del sulfato de magnesio para prevenir la eclampsia en el estudio primario. En el seguimiento de los niños de madres que recibieron SO <sub>4</sub> Mg los resultados obtenidos fueron: Muerte pediátrica: RR 1,11 IC 95% (0,93 – 1,31). Parálisis cerebral: RR 0,40 (0,08 - 2,05).

<b>3.8</b>	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (publicas, industria, sector voluntario, etc..)	No indica
<b>3.9</b>	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	No responde claramente a la pregunta ya que este estudio fue inicialmente diseñado para la profilaxis de la eclampsia. Concluye que no existe una asociación clara en disminuir el riesgo de muerte o discapacidades neurológicas en los niños al seguimiento de 18 meses.

<b>TABLAS DE VALORACIÓN DE ENSAYOS CLINICOS</b>		
<b>Identificación del estudio:</b> Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V. Magnesium sulphate given before verypreterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial		
<b>TÍTULO DEL ESTUDIO:</b> PREMAG		
<b>Pregunta número:</b> MARRET (2006)		
<b>Evaluated por:</b> Drs. Cepeda y Sabay		
<b>SECCION 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
	Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple Comentario
<b>1.1</b>	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	A
<b>1.2</b>	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
<b>1.3</b>	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	A
<b>1.4</b>	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	A
<b>1.5</b>	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	A
<b>1.6</b>	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	B

1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	B
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	B 98,42%
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	B
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	B
<b>SECCION 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	++
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	+
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	+
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	+
<b>SECCION 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	564 mujeres
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	Mujeres con gestación única o múltiple menor de 33 semanas con tiempo de espera de parto de 24 horas sin límite inferior.
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	Neuroprotección, Lesión de sustancia blanca, hemorragias intraparenquimatosas
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	Sulfato de magnesio vs placebo
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...).	24 MESES
3.6	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	RR, IC

<b>3.7</b>	¿Cuál es la magnitud del efecto? - Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR,OR,NNT,NNH, etc.) - Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	Muerte fetal: RR 0,85 IC 95% (0,55 - 1,32) Parálisis cerebral: RR 0,70 IC 95% (0,41 - 1,19)
<b>3.8</b>	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (publicas, industria, sector voluntario, etc...)	No indica
<b>3.9</b>	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	La tasa de lesión cerebral fue menor en los hijos de mujeres que recibieron sulfato de magnesio, y el resultado combinado entre disfunción de motricidad gruesa o muerte.

<b>TABLAS DE VALORACIÓN DE ENSAYOS CLINICOS</b>		
<b>Identificación del estudio</b> Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy		
<b>TÍTULO DEL ESTUDIO:</b> BEAM		
<b>Pregunta número:</b> ROUSE		
<b>Evaluado por:</b> Drs. Cepeda y Sabay		
<b>SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se cumple Comentario	
<b>1.1</b>	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención - Comparación y Resultados (Outcomes)	A
<b>1.2</b>	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
<b>1.3</b>	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	A
<b>1.4</b>	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	A

1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	A
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 24,49%
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	A
<b>SECCIÓN 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala:++,+,ó -	++
2.2	En caso de +,ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	++
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	++
<b>SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	Mujeres con embarazo único o gemelar de 24 a 31 semanas de gestación, y con alto riesgo de parto pretérmino por ruptura de membranas o con labor de parto con dilatación cervical de 4 a 8 cm con membranas íntegras. Con un lapso de 2 a 24 horas del parto pretérmino.
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	Neuroprotección
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	Sulfato de magnesio vs placebo
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes.	24 meses

	Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...).	
<b>3.6</b>	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	RR, IC
<b>3.7</b>	¿Cuál es la magnitud del efecto? - Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR,OR,NNT,NNH, etc.) - Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	El resultado primario de parálisis cerebral moderada a grave o la muerte fetal se presentó al año del estudio en 118 (11,3%) de los 1.041 de los embarazos del grupo asignado a recibir SO <sub>4</sub> Mg, y 128 (11,3%) de los 1.095 embarazos del grupo placebo, (RR, 0,97, 95% CI, 0,77 a 1,23).
<b>3.8</b>	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (publicas, industria, sector voluntario, etc..)	United States National Institutes of Health (Eunice Shriver Kennedy National Institute of Child Health and Human Development y el National Institute of Neurological Disorders and Stroke)
<b>3.9</b>	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	Al examinar el riesgo de lesión cerebral, los investigadores encontraron que la lesión cerebral moderada o grave fue significativamente menos probable que se produzca entre los niños nacidos de mujeres tratadas con SO <sub>4</sub> Mg. La tasa fue del 1,9% en el grupo SO <sub>4</sub> Mg y 3,5% en el grupo placebo (RR, 0,55; 95% CI 0,32 a 0,95). El Sulfato de magnesio se asoció con una disminución significativa en el riesgo de parálisis cerebral moderada o severa en los sobrevivientes.

## RAZONES PARA LA EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS

**Johnson LH, (2012).**

**Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation:**

No cumple los criterios de inclusión, evalúa la concentración de  $MgSO_4$  a nivel del cordón umbilical fetal y la necesidad de reanimación.

**Wong GK, (2010).**

**Effects of magnesium sulfate infusion on cerebral perfusion in patients after aneurysmal SAH:**

Los resultados del artículo se relacionan con lesiones de aneurismas y no cumplen con los parámetros de investigación requeridos.

**Wong GK, (2009)**

**The effect of hypermagnesemic treatment on cerebrospinal fluid magnesium level in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.**

No cumple los criterios requeridos para la investigación, estudia el efecto del  $MgSO_4$  en pacientes con lesiones vasculares secundarias a aneurismas.

**Temkin NR (2007)**

**Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial.**

El estudio, analiza el uso del  $MgSO_4$  en lesiones cerebrales moderadas secundarias a traumas.

**Huusom LD(2012)**

**Does antenatal magnesium sulfate prevent cerebral palsy in preterm infants? The final trial?**

El estudio no reporta resultados, no cumple con los parámetros para ser un ensayo clínico.

**Amash A (2012)**

**Placental secretion of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in preeclampsia: effect of magnesium sulfate.**

El artículo se relaciona con el efecto de la placenta sobre la patología de la preeclampsia.

**Perlman JM( 1998):** Estudio y terapia que incluyó corticoides.

**Seal SL (20102)**

**Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study.**

El estudio incluye una relación entre la cesárea y la preeclampsia y sus beneficios en el recién nacido.

**Dasgupta S (2012)**

**Randomized controlled study comparing effect of magnesium sulfate with placebo on fetal umbilical artery and middle cerebral artery blood flow in mild preeclampsia at  $\geq 34$  weeks gestational age.**

Relaciona el uso del  $MgSO_4$  y la disminución de los índices de pulsatibilidad a nivel arterial.

**Darngawn L (2012)**

**A shortened postpartum magnesium sulfate prophylaxis regime in pre-eclamptic women at low risk of eclampsia.**

El artículo incluye el uso de  $MgSO_4$  en preeclampsia como profilaxis de crisis convulsivas.

**Malapaka SV (2011)**

**Low-dose magnesium sulfate versus Pritchard regimen for the treatment of eclampsia imminent eclampsia.**

El artículo relaciona efectos de diferentes esquemas de  $MgSO_4$  en preeclampsia.

**Rhee E (2012)**

**The effects of magnesium sulfate on maternal and fetal platelet aggregation.**

El estudio relaciona el uso de  $MgSO_4$  y la función de las plaquetas en la madre y en el recién nacidos.

**Sayin NC (2010)**

**The effects of ritodrine and magnesium sulfate on maternal and fetal Doppler blood flow patterns in women with preterm labor.**

El artículo estudia el uso  $MgSO_4$  y lo compara con la ritodina en el control del flujo arterial en prematuros.