



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## SULFATO DE MAGNESIO PARA NEUROPROTECCIÓN FETAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Magnesium sulphate for foetal neuroprotection: review of the literature

Camilo Muñoz-Martínez, MD<sup>1</sup>; Mario Orlando Parra-Pineda, MD<sup>2</sup>

Recibido: diciembre 5/13 – Aceptado: septiembre 12/14

#### RESUMEN

**Objetivo:** revisar la evidencia disponible acerca de la efectividad y seguridad del sulfato de magnesio como neuroprotector en fetos pretérmino.

**Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos, Medline, SciELO, Embase y ScienceDirect y Cochrane, utilizando los términos de búsqueda: “premature birth, cerebral palsy, magnesium sulfate”, restringida a los siguientes tipos de estudios: metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y ensayos clínicos controlados, entre el 2000 y el 2013.

**Resultados:** la búsqueda en las bases de datos electrónicas arrojó 31 títulos, de los cuales se excluyeron 19 estudios debido a que no respondían a la pregunta inicial, eran artículos de revisión narrativa, doble publicación, incluían estudios observacionales o se trataba de protocolos de investigación. Finalmente, se seleccionaron 12 artículos que corresponden a 5 revisiones sistemáticas, 5 ensayos clínicos controlados y 2 guías de práctica clínica. El sulfato de magnesio disminuye el riesgo de parálisis cerebral

en alrededor del 30% y de disfunción motora gruesa en un 40%. No tiene impacto significativo en otros desenlaces como mortalidad perinatal, leucomalacia periventricular o hemorragia intraventricular. Este efecto protector es mayor en edades gestacionales más tempranas. Los eventos adversos maternos y neonatales son generalmente leves.

**Conclusiones:** el sulfato de magnesio utilizado en pacientes con trabajo de parto pretérmino, fase activa antes de semana 32, es un tratamiento efectivo y seguro en la prevención de la parálisis cerebral en fetos prematuros.

**Palabras clave:** trabajo de parto prematuro, parálisis cerebral, sulfato de magnesio, fármacos neuroprotectores.

#### ABSTRACT

**Objective:** To review the existing evidence about the effectiveness and safety of magnesium sulphate used for neuroprotection in preterm foetuses.

**Materials and methods:** A search of the literature was conducted in the Medline, SciELO, Embase and ScienceDirect and Cochrane databases, using the terms “premature birth, cerebral palsy, magnesium sulphate” limited to the following types of studies: meta-analyses, systematic reviews, clinical practice guidelines and controlled clinical trials, between 2000 and 2013.

1 Residente de segundo año, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia). [caemunozma@unal.edu.co](mailto:caemunozma@unal.edu.co)

2 Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).

**Results:** The search in the electronic databases resulted in 31 titles. Of these, 19 studies were excluded because they did not answer the initial question, they were narrative review papers, double publication, included observational studies, or they were research protocols. Finally, 12 articles were selected, including 5 systematic reviews, 5 controlled clinical trials and 2 clinical practice guidelines. Magnesium sulphate reduces the risk of cerebral palsy by approximately 30%, and of gross motor dysfunction by 40%; however, it does not have significant impact on other outcomes such as perinatal mortality, periventricular leukomalacia or intra-ventricular haemorrhage. This protective effect is greater in earlier gestational ages. Maternal and neonatal adverse events are generally mild.

**Conclusions:** Magnesium sulphate used in women in preterm labour or in active phase before 32 weeks is an effective and safe treatment for the prevention of cerebral palsy in premature babies.

**Key words:** Premature labour, cerebral palsy, magnesium sulphate, neuroprotective drugs.

## INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es aquel que se presenta después de la semana 20 y antes de la semana 37 de gestación. De un 10 a 15% de todos los nacimientos son partos pretérmino (1, 2); de esta manera, alrededor de 15 millones de niños nacen prematuros cada año (3). Entre las secuelas a largo plazo de mayor impacto de la prematuridad se destacan las de tipo neurológico, siendo la causa de aproximadamente una cuarta parte de los casos de incapacidad motora de origen central (IMOC) (4). De acuerdo con la literatura internacional, su prevalencia oscila entre 2-2,5 casos por cada mil nacidos vivos (5). En términos económicos, el impacto de los pacientes con parálisis cerebral es alto, cada uno de estos pacientes le representa a los sistemas de salud un costo de casi 1 millón de dólares, calculados a partir de los gastos en términos de productividad, costos en materia sanitaria, gastos educativos, entre otros; además, y no menos importante, son las devastado-

ras consecuencias que tiene esta condición en los ámbitos familiar y social (6).

Por otro lado, es importante señalar que a pesar de los esfuerzos para la prevención y el manejo temprano del parto pretérmino en las últimas décadas, la prevalencia de parálisis cerebral se ha incrementado (7), lo cual hace necesaria la investigación de intervenciones que permitan disminuir su impacto. En esta búsqueda, a finales de los años ochenta, estudios retrospectivos realizados en Holanda y Estados Unidos llamaron la atención sobre el hecho de que niños nacidos con prematuridad extrema, quienes fueron expuestos antenatalmente al sulfato de magnesio para prevención de la eclampsia o tocolisis, tenían una menor incidencia de daño en el sistema nervioso central (SNC) (hemorragia de la matriz germinal y periintraventricular) si se comparaban con los que no estuvieron expuestos a este medicamento (8, 9); posteriormente, Kuban *et al.*, en un estudio prospectivo, encontraron los mismos hallazgos (10). Basados en estas observaciones, Nelson y Grether realizaron un estudio que analizó retrospectivamente una cohorte en California de más de 150.000 pacientes quienes al nacimiento tuvieron un peso menor de 1500 g, determinando los principales desenlaces a largo plazo en términos de neurodesarrollo y su relación con la administración antenatal de este medicamento (11). En el análisis informó que los pacientes sometidos a este tratamiento tuvieron menor incidencia de parálisis cerebral, sugiriendo un posible efecto neuroprotector de este fármaco.

El sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) es un medicamento útil para el manejo de varias condiciones médicas, tales como: la hipomagnesemia (12), algunas arritmias cardíacas como la torsade de pointes (13), además ha demostrado ser útil en la prevención de eclampsia en pacientes preeclámpicas (14) y en el tratamiento de la eclampsia (15). Los iones de magnesio son importantes para el desarrollo normal del metabolismo celular, este elemento juega un papel como cofactor en más de 300 procesos intracelulares claves como la glucólisis, la fosforila-

ción oxidativa, la síntesis de proteínas, la agregación del ADN y el mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática, entre otros (16).

A nivel del SNC fetal los efectos neuroprotectores del sulfato de magnesio son mediados por diversos mecanismos, entre los que se destacan el bloqueo de los receptores del ácido N-Metil-D-aspartico (NMDA) (17) y los efectos antiinflamatorios, que se logran mediante una disminución de la concentración de citocinas, como la interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), y el factor de necrosis tumoral claramente implicados en el desarrollo de procesos inflamatorios (18); de igual forma, se ha demostrado que el magnesio atenúa marcadamente la traslocación nuclear de un regulador proinflamatorio, el factor nuclear kappa- $\beta$  (NF $\kappa$   $\beta$ ), en células endoteliales expuestas a agentes inflamatorios (19). Asimismo, se ha encontrado que en los medios con bajas concentraciones de sulfato de magnesio predomina el fenotipo proinflamatorio (aumento de la adhesión de los monocitos, activación de la vía del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y tendencia a la senescencia celular) (20, 21). Por otro lado, a nivel cerebral existen importantes moduladores que en condiciones de hipoxia se alteran desencadenando lesiones intracelulares, es el caso del receptor NMDA (17). En estudios experimentales se ha demostrado que el uso de sulfato de magnesio en condiciones de hipoxia causa una inactivación voltaje/dependiente del receptor NMDA, lo cual se traduce en una disminución en la liberación intracelular de calcio y de aminoácidos excitatorios, como el glutamato, lo cual ejerce un efecto protector frente a la lesión mediada por este elemento (22).

Muchos de estos conceptos fueron documentados a través del uso de modelos animales de injuria citotóxica mediada por aminoácidos excitatorios, en los que ratas de experimentación fueron sometidas a un agonista glutaminérgico, el ibotenate, sustancia que produce lesiones cavitarias similares a la leucomalacia periventricular observada en humanos (23); la coinyección del sulfato de magnesio, junto

con el ibotenate hacia el quinto día posnatal en estos modelos, disminuyó las lesiones previamente observadas, demostrando un efecto benéfico en la conservación de la histoarquitectura cerebral (24).

Otro mecanismo implicado en la lesión celular es el aumento de las concentraciones de radicales libres con el consiguiente aumento en el daño tisular (25). En un estudio realizado en cerdos de Guinea sometidos a condiciones de hipoxia se demostró que la administración de sulfato de magnesio disminuye en forma significativa la generación de radicales libres inducida por la hipoxia y de esta manera disminuye la injuria mediada por este mecanismo (24).

Si bien es importante reconocer estos efectos benéficos, hay que tener presente que la mayor parte de la evidencia disponible con respecto a los efectos del sulfato de magnesio proviene de modelos animales, de manera que al extrapolar esta experiencia a la clínica, siempre se debe tener en cuenta que pueden haber diferencias, y que probablemente no en todas las circunstancias los efectos serán equiparables. Por tanto, el objetivo de la presente revisión es realizar una búsqueda de la literatura para determinar cuál es la seguridad y la efectividad del uso del sulfato de magnesio para disminuir el riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos, Medline, SciELO, Embase y ScienceDirect y Cochrane, utilizando los términos de búsqueda: “premature birth, cerebral palsy, magnesium sulfate”, restringida a los siguientes tipos de estudios: metaanálisis, revisiones sistemáticas (RS), guías de práctica clínica y ensayos clínicos controlados, entre el 2000 y el 2013. En este documento se hace una descripción de las características de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos en las RS y se describen los resultados que se presentan en las revisiones sistemáticas sobre la efectividad y del sulfato de magnesio para neuroprotección del feto y en seguridad en cuanto a los resultados maternos y perinatales.

## RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos electrónicas arrojó 31 títulos, de los cuales se excluyeron 19 estudios debido a que no respondían a la pregunta inicial, eran revisiones narrativas, incluían estudios observacionales, se trataba de protocolos de investigación. Finalmente, se seleccionaron 12 artículos que corresponden a 5 ensayos clínicos controlados (28-32), 5 revisiones sistemáticas (26, 27, 33-34) y 2 guías de práctica clínica (35, 36). Una revisión sistemática fue una versión abreviada con información complementaria (26) a una revisión Cochrane (27).

Los cinco ensayos clínicos aleatorizados fueron publicados entre el 2002 y el 2013; los estudios son el Premag, estudio francés dirigido por Marret *et al.* (28), dos estudios norteamericanos: el Beam (29) de Rouse *et al.*, y el estudio Magnet del Mittendorf *et al.* (30). El estudio colaborativo australiano, ACTO MgSO<sub>4</sub> desarrollado por Crowter *et al.* (31), finalmente, para los análisis también se han tenido en cuenta los resultados del estudio británico Magpie (32). La calidad metodológica fue evaluada de acuerdo con la escala de Jadad modificada, tres de los cinco ensayos (28, 29, 31) tuvieron la máxima puntuación en la escala de Jadad, mientras que el estudio Magpie (32) tuvo una puntuación de 7 y el trabajo de Mittendorf (30) tuvo una puntuación de 4.

Cuatro de los cinco ECA buscaron específicamente la efectividad del sulfato como neuroprotector en gestaciones con un parto pretérmino inminente, es decir, con una alta probabilidad de parto en las siguientes 24 horas (28-31); mientras que el Magpie adicionalmente estudió la efectividad de esta medicación para la prevención de la eclampsia en pacientes preeclámpicas (32). Estos cuatro estudios se llevaron a cabo en países desarrollados. El Magpie fue un estudio colaborativo internacional en el que participaron países de altos, medios y bajos ingresos.

Los ensayos clínicos previamente mencionados fueron evaluados en los metaanálisis de Doyle *et al.* (27), de Constantine y Weiner (33), de Conde Agudelo y Romero (34), todos publicados en 2009,

respecto a la efectividad del sulfato de magnesio para neuroprotección.

Las principales conclusiones a las que llegan los tres metaanálisis realizados fueron: en primer lugar, el sulfato de magnesio disminuye el riesgo de parálisis cerebral en alrededor del 30 % (RR = 0,69; IC 95 %: 0,54-0,87; 5 ensayos, 6145 infantes, I<sup>2</sup>: 11,7) (27) y de disfunción motora gruesa en un 40 % (RR = 0,60; IC 95 %: 0,43-0,81; 4 ensayos, 4387 infantes, I<sup>2</sup>: 0) (26); en segundo lugar, en el análisis de otros desenlaces, los efectos no fueron estadísticamente significativos, es el caso de la mortalidad perinatal (RR = 1,01; IC 95 %: 0,82-1,23; 5 ensayos, 6145 infantes, I<sup>2</sup>: 44,9 %), hemorragia intraventricular (RR = 0,96; IC 95 %: 0,86-1,08; 4 ensayos, 4552 infantes, I<sup>2</sup>: 20 %) o leucomalacia periventricular (RR = 0,93; IC 95 %: 0,68-1,28; 4 ensayos, 4552 infantes, I<sup>2</sup>: 0 %) (31), ceguera (RR = 0,74; IC 95 %: 0,17-3,30; 3 ensayos, 3536 infantes, I<sup>2</sup>: 0 %) o sordera (RR = 0,79; IC 95 %: 0,24-2,56; 3 ensayos, 3536 infantes, I<sup>2</sup>: 17 %) (27).

*Límites de la edad gestacional para la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotector.* En la actualidad aun no se ha definido claramente el rango de edad gestacional en la que el uso del sulfato de magnesio resulta una intervención efectiva; sin embargo, existen algunas consideraciones importantes para tener en cuenta. En primer lugar, hay una relación inversamente proporcional entre la incidencia de parálisis cerebral y la edad gestacional; si se compara con nacidos a término, un neonato nacido a la semana 34-36 tiene 3 veces más riesgo de parálisis cerebral (37), si nace en la semana 28-30 su riesgo se multiplica por 46 (4) y, finalmente, si nace antes de la semana 28 su riesgo es hasta 80 veces mayor (38). Todos los ensayos clínicos que han analizado el sulfato de magnesio para neuroprotección tienen en cuenta esta realidad y es por eso que la máxima edad gestacional incluida es de 33 6/7 semanas. Cuando se realiza un análisis de subgrupos, de acuerdo con la edad gestacional y teniendo en cuenta como desenlace la parálisis cerebral, podemos destacar lo siguiente acerca del sulfato de magnesio:

1. En todos los subgrupos hasta la semana 33 6/7 el sulfato de magnesio tiene un efecto protector (33, 34). Este efecto protector es mayor a edades gestacionales más tempranas, en menores de 28 semanas el uso de sulfato de magnesio disminuye el riesgo en un 55 % (RR = 0,45; IC 95 %: 0,23-0,87 5; 1 ensayo con 6145 infantes), mientras que en menores de 34 semanas la disminución del riesgo es del 29 % (RR = 0,71; IC 95 %: 0,54-0,87; 5 ensayos con 6145 infantes) (33, 34).

3. El límite inferior de la edad gestacional para el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector se ha definido, en general, como el límite de la viabilidad que tenga cada país o institución (31).

*Esquema terapéutico del sulfato de magnesio para neuroprotección y retratamiento.* Si se analiza la evidencia disponible encontramos que en los diferentes ensayos clínicos se han utilizado distintos esquemas terapéuticos. Se han usado dosis de carga que varían desde 4 hasta 6 g, con dosis de mantenimiento que van desde ninguna hasta 2 g, y por un periodo de solo 24 horas o hasta el momento del parto. Es importante recalcar, como se dijo al principio, que el brazo tocolítico del estudio MAGnet, que usaba dosis comparativamente altas de sulfato de magnesio (dosis inicial de 4 g y mantenimiento de hasta 3 g/h hasta el parto), fue suspendido tempranamente por un aumento en la mortalidad fetal (30), el resto de los esquemas terapéuticos usados han mostrado un buen perfil de seguridad.

En el estudio de Rouse *et al.* (29), si el parto no se presentaba en 12 horas, no se consideraba inminente y se suspendía el sulfato de magnesio, en caso de que la paciente presentara cuadro similar y habían transcurrido más de 6 horas desde de la finalización del protocolo, se reiniciaba todo el esquema (carga de 6 g y mantenimiento de 1 g/h), mientras que si acudía antes de las 6 horas, se utilizaba solo esquema de mantenimiento (1 g/h). El retratamiento tenido en cuenta en este trabajo, aunque ha sido propuesto por algunos autores como una opción, no tiene un soporte suficiente que permita su recomendación.

*Efectos adversos del sulfato de magnesio como neuroprotector.* La seguridad del sulfato de magnesio usado como neuroprotector ha sido ampliamente estudiada en los ensayos clínicos realizados, las conclusiones más relevantes al respecto son:

1. Los efectos del sulfato de magnesio son dosis dependientes, el uso de esta droga con los esquema propuestos para neuroprotección se ha relacionado con una mayor incidencia de algunos efectos adversos en la madre como reacciones locales en el sitio de la punción (RR = 9,12; IC 95 %: 7,19 a 11,57; 3 ensayos, 3303 infantes,  $I^2$ : 0 %), sensación de calor (RR = 6,37; IC 95 %: 1,96 a 20,68; 3 ensayos, 3303 infantes,  $I^2$ : 94,6 %), rubor (RR = 7,56; IC 95 %: 3,39 a 16,88; 3 ensayos, 3867 infantes,  $I^2$ : 94,6 %), náuseas o vómitos (RR = de 4,60; a IC 95 %: 1,54 a 13,75; 3 ensayos, 3867 infantes,  $I^2$ : 91,5 %); hipotensión (RR = de 1,51; IC 95 %: 1,09 a 2,09; 2 ensayos, 1626 pacientes,  $I^2$ : 3,6 %) y taquicardia (RR = 1,53; IC 95 %: 1,03 a 2,29; 1 ensayo, 1062 pacientes,  $I^2$ : no aplicable). Para otros desenlaces como edema pulmonar (RR = 2,79; IC 95 %: 0,74 a 10,47; 1 ensayo, 2241 pacientes), depresión respiratoria (RR = 1,31; IC 95 %: 0,83 a 2,07; 2 ensayos, 3303 pacientes,  $I^2$ : 0,0), muerte (RR = 0,32; IC 95 % 0,01 a 7,92; 3 ensayos, 3867 pacientes,  $I^2$ : 0 %) o paro cardiorrespiratorio (RR no estimable porque no se registraron casos) no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas (34).

2. Esta droga no estuvo asociada con un incremento en la incidencia de efectos adversos obstétricos graves como hemorragia posparto severa (RR = 1,1; IC 95 %: 0,6 a 1,8; 2 ensayos, 1326 pacientes,  $I^2$ : 0,0 %) o aumento en la tasa de cesáreas (RR = 1,0; IC 95 %: 0,9 a 1,1; 3 ensayos, 3867 pacientes,  $I^2$ : 21,6 %) (34).

3. No se han demostrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas del sulfato de magnesio con otras drogas como los bloqueadores de canales de calcio o los corticoides (35).

4. En cuanto a efectos adversos neonatales secundarios a la exposición prenatal al sulfato de

magnesio, existe una condición llamada hipermagnesemia neonatal, caracterizada por hipotonía, apnea neonatal, coma y arreflexia; esta ha sido descrita en hijos de mujeres preeclámpticas que recibieron altas dosis de sulfato de magnesio (39). Los metaanálisis realizados no han mostrado que las dosis de neuroprotección se asocien con mayores tasas de Apgar bajo (RR = 1,03; IC 95 %: 0,90 a 1,18; 3 ensayos, 4387 pacientes, I<sup>2</sup>: 7,3 %), o necesidad de ventilación mecánica (RR = 0,99; IC 95 %: 0,89 a 1,09; 3 ensayos, 4387 pacientes, I<sup>2</sup>: 82,1 %) (34).

5. El rango terapéutico del sulfato de magnesio es relativamente amplio (36) y va desde concentraciones de 1,7 a 3,5 mmol/L, los efectos tóxicos son dosis dependientes: por encima de los 2,5 mmol/L se observan cambios electrocardiográficos como la prolongación del intervalo PQ, o aumento del QRS, desde los 4-5 mmol/L se observa disminución de los reflejos profundos; si los niveles son mayores de 5 mmol/L estos reflejos se encuentran abolidos totalmente, por encima de los 7,5 mmol/L se presenta bloqueo sinoauricular y auriculoventricular, con parálisis respiratoria y depresión del SNC y, finalmente, a dosis > 12 mmol/L, ocurre el paro cardiorrespiratorio (36).

Es importante señalar que todos los ensayos clínicos considerados excluyeron a mujeres en quienes este medicamento está contraindicado como la insuficiencia renal, el coma hepático, la miastenia gravis o la hipersensibilidad a la droga.

## DISCUSIÓN

A la luz de la evidencia disponible hasta la fecha, se puede señalar que el uso antenatal del sulfato de magnesio en embarazos viables, con trabajo de parto pretérmino avanzado antes de la semana 32, disminuye el riesgo de incapacidad motora de origen central y disfunción motora gruesa en el neonato, sin tener beneficio significativo en otros desenlaces importantes como mortalidad neonatal. La utilización del sulfato de magnesio en este escenario, y con las dosis previamente descritas, no está asociada

a efectos maternos, fetales o neonatales potencialmente fatales; sin embargo, algunos efectos locales como eritema, dolor, calor y rubor son más frecuentes y deben ser tenidos en cuenta para informar a la paciente.

Ante esta variedad de dosis y esquemas la duda que surge es, ¿cuál es la dosis más efectiva de sulfato de magnesio para neuroprotección? La respuesta la intentó encontrar una revisión Cochrane publicada en el 2012 (40), donde se concluye que no es posible hablar en la actualidad de dosis ideal, resaltando el hecho de que hasta el momento no han sido publicados ensayos clínicos controlados que comparen directamente los diferentes esquemas terapéuticos. La recomendación final de los autores es que se podría usar cualquiera de los esquemas propuestos en la literatura, teniendo en cuenta que las dosis menores ofrecen mayor seguridad.

Entre las principales fortalezas de esta revisión se destaca el hecho de que se incluyen ensayos clínicos controlados y aleatorizados multicéntricos, que soportan la evidencia descrita; además de esto, en la presente revisión se demuestra la plausibilidad biológica del efecto neuroprotector del sulfato de magnesio y se destaca el hecho de que todos los ensayos clínicos controlados que se tuvieron en cuenta muestran un efecto protector de esta intervención. Entre las debilidades de la revisión se encuentra el hecho de que no ha sido claramente definida la dosis y, por tanto, los estudios utilizan dosis diferentes que impiden recomendar una dosis estándar para neuroprotección; además, debido a la pequeña muestra de pacientes con embarazos múltiples, no es posible establecer diferencias claras entre el efecto que pueda tener el sulfato de magnesio en este tipo de gestaciones comparado con los embarazos únicos. Por otro lado, la gran mayoría de los ensayos clínicos fueron realizados en países desarrollados, donde existe una mayor disponibilidad de tecnología, lo cual puede influir en los desenlaces estudiados; asimismo, en esta revisión no se hace una evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas, los artículos no fueron

analizados de manera independiente por dos autores y, finalmente, en algunos casos se mezclan resultados de ensayos clínicos controlados con los de revisiones sistemáticas.

## CONCLUSIONES

El parto prematuro y sus secuelas, en especial las de tipo neurológico, siguen siendo un problema importante en el campo de la obstetricia. El uso del sulfato de magnesio en pacientes con embarazos viables únicos o múltiples, antes de 32 semanas, en quienes se espera el parto en las próximas 24 horas, ha sido una intervención que ha demostrado ser útil para la disminución del riesgo de incapacidad motora de origen central del neonato prematuro. El esquema utilizado para estos efectos y la vigilancia de la paciente es muy similar al utilizado en la profilaxis de eclampsia en pacientes con preeclampsia severa, es decir 4 g intravenosos en 30 minutos y continuar a 1 gramo por hora. Este tratamiento se debe prolongar hasta el parto o hasta que se cumplan 24 horas de terapia, lo que ocurra primero. Hay que aclarar que otros desenlaces importantes como mortalidad perinatal no se ven afectados por el uso de esta intervención. Por último, algunas consideraciones que hasta el momento no han sido aclaradas y que merecen un análisis en estudios futuros son la utilización de múltiples esquemas de neuroprotección y el límite inferior de edad gestacional en el cual se puede utilizar este medicamento.

## REFERENCIAS

- Callaghan WD, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2006;118:1566-73.
- MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews TJ, Hoyert DL, Kochanek KD. Trends in preterm-related infant mortality by race and ethnicity, United States, 1999-2004. *Int J Health Serv*. 2007;37:635-41.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359:262-73.
- Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics*. 2002;110:1220-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:57-9.
- Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118:e1621-e1626.
- Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751 g. *Obstet Gynecol*. 1988;72:571-6.
- van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med*. 1987;15:333-9.
- Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix Hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol*. 1992;7:70-6.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95:263-9.
- Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7: 219-30.
- Banai S, Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:206-10.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled

- trial; Magpie Trial Collaboration Group. *Lancet*. 2002;359:1877-90.
15. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*. 1995;345:1455-63.
  16. Mildvan AS. Role of magnesium and other divalent cations in ATP-utilizing enzymes. *Magnesium*. 1987;6:28-33.
  17. Tai KK, Truong DD. NMDA receptor-mediated excitotoxicity contributes to the cerebral hypoxic injury of a rat model of posthypoxic myoclonus. *Brain Res*. 2007;1133:209-15.
  18. Shogi T, Miyamoto A, Ishiguro S, Nishio A. Enhanced release of IL-1beta and TNF-alpha following endotoxin challenge from rat alveolar macrophages cultured in low-mg(2+) medium. *Magn Res*. 2003;16:111-9.
  19. Rochelson B, Dowling O, Schwartz N, Metz CN. Magnesium sulfate suppresses inflammatory responses by human umbilical vein endothelial cells (HuVECs) through the NFkappaB pathway. *J Reprod Immunol*. 2007;73:101-7.
  20. Killilea DW, Maier JA. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magn Res*. 2008;21:77-82.
  21. Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802:952-8.
  22. Kang SW, Choi SK, Park E, Chae SJ, Choi S, Jin Joo H, et al. Neuroprotective effects of magnesium-sulfate on ischemic injury mediated by modulating the release of glutamate and reduced of hyperperfusion. *Brain Res*. 2011;1371:121-8.
  23. Marret S, Mukendi R, Gadioux JF, Gressens P, Evrard P. Effect of ibotenate on brain development: an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54:358-70.
  24. Marret S, Gressens P, Gadioux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37:473-84.
  25. Maulik D, Numagami Y, Ohnishi ST, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Direct measurement of oxygen free radicals during in utero hypoxia in the fetal guinea pig brain. *Brain Res*. 1998;798:166-72.
  26. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1327-33.
  27. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
  28. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007;114:310-8.
  29. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008;359:895-905.
  30. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:1111-8.
  31. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2669-76.
  32. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG*. 2007;114:289-99.
  33. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a metaanalysis. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(2 Pt 1):354-364.
  34. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic



- review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:595-609.
35. Magnesium Sulphate for Neuroprotection. SOCG Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516-29.
36. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide; 2010.
37. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154:169-76.
38. Stanley FJ. Survival and cerebral palsy in low birthweight infants: implications for perinatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992;6:298-310.
39. Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
40. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. CD009302. DOI: 10.1002/14651858.CD009302.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.

**Tabla 1. Características de los ensayos clínicos**

Estudio: Marret, 2007 (28)	Ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.
Población	Inclusión: embarazadas con fetos menores de 33 semanas con parto esperado en las próximas horas, no hubo límite inferior de edad gestacional. Además, las mujeres no podían haber recibido betamiméticos, aminoglucósidos o esteroides durante al menos 1 hora, y firma de consentimiento informado. Exclusión: si el feto presenta malformaciones severas, anomalías cromosómicas o la madre hipotensión, anomalías en el ritmo cardiaco, anomalías hidroelectrolíticas insuficiencia renal, ingestión en las últimas 24 horas de bloqueadores de canales de calcio, digitálicos o indometacina. Signos persistentes de toxicidad cardiovascular o taquicardia más de una hora después de iniciado el tocolítico, miastenia gravis o indicación de cesárea de emergencia. Pacientes con enfermedad vascular asociada al embarazo (preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino [RCIU], síndrome de HELLP) (n = 564).
Intervención	Infusión de 40 ml de sulfato de magnesio en concentración de 0,1 g/ml. Describir dosis, frecuencia, duración, vía de administración, etc.
Comparación	Placebo: 40 ml de solución salina al 0,9% en 30 min.
Desenlaces	Primarios: mortalidad global, detección de anomalías en el ultrasonido transfontanelar que sugieran lesión severa de sustancia blanca. Combinación de lesiones severas en sustancia blanca y mortalidad neonatal. Secundarios neonatales y maternos: todas las lesiones en el ultrasonido transfontanelar que sugieran lesión de sustancia blanca, hemorragia no parenquimatosa, lesiones cavitarias periventriculares, efectos adversos clínicamente evidentes y complicaciones neonatales. Secundarios maternos: efectos adversos cardiovasculares, hemorragia posparto o muerte materna.
Estudio: Rousse 2008 (29)	Ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.
Población	Inclusión: embarazos únicos o múltiples entre 24 y 31 semanas, alto riesgo de parto pretérmino debido a ruptura de membranas o a trabajo de parto avanzado (dilatación entre 4-8 cm) o si existe parto pretérmino planeado por otra indicación (RCIU) en las próximas 2-24 horas. Firma del consentimiento informado. Exclusión: si el parto está anticipado para menos de 2 h o con más de 8 cm de dilatación, anomalías fetales mayores o muerte fetal, hipertensión materna o preeclampsia, contraindicaciones maternas para el uso del MgSO <sub>4</sub> , haber recibido MgSO <sub>4</sub> en las 24 h previas o renuencia del obstetra para participar (n = 2241).
Intervención	MgSO <sub>4</sub> en bolo de 6 g en 20-30 min y mantenimiento de 2 g/h.
Comparación	Placebo con similar apariencia.
Desenlaces	Primario: combinación de muerte fetal o infantil en el primer año de edad o IMOC moderada o severa evaluada en o más allá de los 2 años de edad (con edades corregidas por la prematuridad), la severidad se determina por el sistema de clasificación de la función motora gruesa. Secundarios: desenlaces maternos y complicaciones. Complicaciones neonatales. Eventos adversos atribuibles potencialmente a la intervención. IMOC clasificada a los 2 años como leve, moderada o severa. Muerte fetal. Muerte infantil (en el primer año). Puntajes en la escala de desarrollo infantil de Bayley II a los 2 años. Ultrasonido craneal.

Estudio: Mittendorf, 2002 (30)	Ensayo controlado aleatorizado.
Población	Inclusión: pacientes con trabajo pretérmino en edades gestacionales $> 24$ y $< 34$ semanas completas. Dilatación de $> 4$ cm. Exclusión: no mencionados ( $n = 57$ ).
Intervención	Bolo de 4 g de sulfato de magnesio sin dosis posterior.
Comparación	Solución salina.
Desenlaces	Primarios: variable de resultado adverso compuesto (hemorragia intraventricular neonatal, leucomalacia periventricular, IMOC, muerte pediátrica total).

Estudio: Crowther, 2003 (31)	Ensayo controlado aleatorio.
Población	Inclusión: embarazos únicos o múltiples menores de 30 semanas. Parto planeado para las próximas 24 horas. Exclusión: segunda fase del trabajo de parto. Haber recibido sulfato de magnesio previamente. Contraindicaciones para el uso del sulfato de magnesio (FR: $< 16$ por minuto, ausencia de reflejos patelares, gasto urinario menor de 100 cc en las últimas 24 horas, falla renal, hipocalcemia) ( $n = 1062$ ).
Intervención	Sulfato de magnesio al 0,5 g/ml 60 ml. Dosis de carga de 8 cc por 20 min seguido de mantenimiento de 2 ml/h hasta el parto (si este ocurre dentro de las 24 horas) o por 24 horas.
Comparación	Solución salina isotónica (0,9%). Dosis de carga de 8 cc por 20 min seguido de mantenimiento de 2 ml/h hasta el parto (si este ocurre dentro de las 24 horas) o por 24 horas.
Desenlaces	Mortalidad pediátrica a los 2 años (edad corregida) (incluyendo óbitos y muerte neonatal). Resultado compuesto de muerte o parálisis cerebral a los 2 años de seguimiento. Para el neonato, resultados secundarios: tasas de hemorragia intraventricular mayor (grado III o IV), leucomalacia periventricular quística, alteración severa del neurodesarrollo.

Estudio: Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group, 2007 (32)	Estudio aleatorizado, controlado
Población	Inclusión: mujeres con embarazo único o múltiple o puerperio de menos de 12 horas en la que no hubiera certeza de la utilidad de sulfato de magnesio para prevenir la preeclampsia. Independientemente de si hubiera recibido sulfato de magnesio previamente. Se consideraron antes de 37 semanas. Exclusión: hipersensibilidad al magnesio. Coma hepático con riesgo de falla renal. Miastenia gravis ( $n = 1544$ ).
Intervención	Sulfato de magnesio 1 g/h intravenoso.
Comparación	Solución salina.
Desenlaces	Primario: desenlace combinado de muerte o discapacidad neurológica (sordera, ceguera, parálisis cerebral o cociente de desarrollo menor de -2 desviaciones estándar) a los 18 meses. Secundarios: muerte, discapacidad neurosensorial, retraso en el lenguaje, otra discapacidad.

Tabla 2. Metaanálisis

Metaanálisis (solo se incluyen los desenlaces presentados)	Desenlace	Número de ensayos clínicos	Número de pacientes.	Resultados RR (intervalo de confianza)
Doyle, 2009 (27)	Muerte o IMOC	5 ensayos,	6145 infantes	0,94 (0,78 a 1,12)
	Muerte o disfunción motora gruesa sustancial	4 ensayos	5980 infantes.	0,92 (0,75 1,12)
	Muerte	5 ensayos	6145 infantes	1,01 (0,82 a 1,23)
	Parálisis cerebral	5 ensayos	6145 infantes	0,69 (0,54 a 0,87)
	Disfunción motora gruesa sustancial	4 ensayos	4387 infantes	IC: 0,60 (0,43 a 0,83)
	Algún deterioro neurológico	2 ensayos	2848 infantes	1,01 (0,86 a 1,19)
	Hemorragia intraventricular	4 ensayos	4552 infantes	0,96 (0,86 a 1,08)
	Hemorragia intraventricular severa (grado 3 y 4)	2 ensayos,	3699 infantes	0,83 (0,62 a 1,13)
	Leucomalacia periventricular	4 ensayos	4552 infantes	0,93 (0,68 a 1,28)
	Deterioro intelectual o retraso en el desarrollo	4 ensayos	5980 infantes	0,99 (0,91 a 1,09)
	Discapacidad neurológica mayor	2 ensayos	2848 infantes	1,07 (0,82 a 1,40)
	Ceguera	3 ensayos	3536 infantes	0,74 (0,17 a 3,30)
	Sordera	3 ensayos	3536 infantes	0,79(0,24 a 2,56)

Metaanálisis (solo se incluyen los desenlaces presentados)	Desenlace	Número de ensayos clínicos	Número de pacientes	Resultados RR (intervalo de confianza)
Costantine, 2009 (33)	Muerte o IMOC	5 ensayos	5225 infantes	0,92 (0,83 a 1,03)
	Muerte o IMOC moderado o severo	3 ensayos	4250 infantes	0,85 (0,73 a 0,99)
	Muerte o disfunción motora gruesa sustancial	No presentados		
	Muerte	4 ensayos	4324 infantes	0,95 (0,80 a 1,13)
	IMOC	4 ensayos	4314 niños	0,71 (0,55 to 0,91)
	IMOC moderado o severo	3 ensayos	4250 infantes	0,60 (0,43 to 0,84)

Metaanálisis (solo se incluyen los desenlaces presentados)	Desenlace	Número de ensayos clínicos	Número de pacientes.	Resultados RR (intervalo de confianza)
Conde-Agudelo, 2009 (34)	Muerte o IMOC	5 ensayos	5357 infantes	0,92 (0,83 to 1,02)
	Muerte	5 ensayos	5357 infantes	1,01 (0,89 a 1,14)
	IMOC	5 ensayos	5357 infantes	0,69 (0,55 a 0,88)
	IMOC moderado o severo	3 ensayos	4387 infantes	0,64 (0,44 a 0,92)
	Disfunción motora gruesa sustancial	3 ensayos	4387 infantes	0,60 (0,43 a 0,83)
	Algún deterioro neurológico	2 ensayos	2060 infantes	1,02 (0,86 a 1,20)
	Hemorragia intraventricular	5 ensayos	4552 infantes	0,96 (0,86 a 1,08)
	Hemorragia intraventricular severa (grado 3 y 4)	4 ensayos	3864 infantes	0,83 (0,61 a 1,11)
	Leucomalacia periventricular	5 ensayos	4552 infantes	0,93 (0,68 to 1,28)
	Discapacidad neurológica mayor	2 ensayos	2060 infantes	1,09 (0,83 a 1,43)
	Ceguera	2 ensayos	1943 infantes	0,97 (0,14 to 6,90)
	Sordera	2 ensayos	1943 infantes	0,51 (0,05 a 4,96)