



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Neuroprotección antenatal en recién nacidos pretérmino. Propuesta de un centro terciario

José Herrera Peral^{a,*}, Marta Blasco Alonso^a, María Suárez Arana^a,
María José Bravo Zurita^b y Ernesto González Mesa^c

^a Sección de Obstetricia, Hospital Materno Infantil de Málaga, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Materno Infantil de Málaga, Hospital Universitario Carlos Haya Málaga, España

^c Sección de Obstetricia, Unidad de Gestión Clínica, Hospital Materno Infantil de Málaga, Hospital Universitario Carlos Haya Málaga, España

Recibido el 26 de julio de 2011; aceptado el 26 de agosto de 2011

Accesible en línea el 3 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Muerte;
Neuroprotección;
Parálisis cerebral;
Parto prematuro;
Sulfato de magnesio

KEYWORDS

Cerebral palsy;
Death;
Magnesium sulphate;
Neuroprotection;
Preterm birth

Resumen Diversos trabajos publicados en últimos años apoyan que el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector antenatal administrado ante la inminencia de un parto pretérmino reduce el riesgo de padecer severas secuelas neurológicas en los recién nacidos.

Guías clínicas de actuación de diversos países apoyan la instauración de estos tratamientos neuroprotectores.

En nuestro trabajo haremos una revisión del problema, de la bibliografía al respecto y realizaremos una propuesta metódica de un protocolo de neuroprotección dirigido a intentar reducir la morbilidad neurológica de los nacidos pretérmino con una terapia que ya ha demostrado su efectividad.

Al mismo tiempo, invitamos a diferentes hospitales a sumarse a nuestra propuesta aportando elementos de mejora y participando en estudios multicéntricos que nos permitan evaluar en un tiempo razonable los resultados de esta actuación cotejándolos con los publicados hasta ahora en la literatura.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prenatal neuroprotection in preterm neonates. A proposal made by a tertiary hospital

Abstract Several recent studies provide evidence that the use of magnesium sulfate as a prenatal neuroprotector administered in imminent preterm delivery reduces the risk of severe neurologic sequelae in newborns.

Clinical guidelines from various countries support the implementation of these neuroprotective therapies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaquinperal@yahoo.es (J. Herrera Peral).

The present study provides a review of the problem and of the pertinent literature and describes a protocol for neuroprotection that attempts to reduce neurological morbidity in preterm newborns by using a treatment with proven effectiveness.

At the same time we invite other hospitals to join our proposal, contribute improvements, and participate in multicenter studies that would allow us to evaluate in a timely manner the results of this protocol by comparing them with data published in the literature.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Según la evidencia disponible, el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector antenatal ante la inminencia de un parto pretérmino reduce el riesgo de padecer severas secuelas neurológicas en los recién nacidos. Realizamos una propuesta de protocolo a diferentes centros hospitalarios para la realización de estudios multicéntricos relacionados con la neuroprotección consensuando las indicaciones, pautas y sobre todo la valoración de los resultados con un seguimiento evolutivo de estos neonatos.

Aunque en las últimas décadas en los países desarrollados se han conseguido unas significativas mejoras en las tasas de mortalidad asociada a la prematuridad, sigue siendo la morbilidad neurológica de los neonatos supervivientes un reto muy importante que requiere acciones más específicas.

En los últimos años se han publicado trabajos que apoyan según la evidencia disponible, que el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector antenatal administrado a las madres ante la inminencia de un parto pretérmino reduce el riesgo de presentar severas secuelas neurológicas en los recién nacidos.

Diferentes guías clínicas de actuación presentadas en países, como Canadá, Estados Unidos o Australia, apoyan la instauración de estos tratamientos neuroprotectores.

En este trabajo haremos una revisión del problema y de la bibliografía al respecto, y realizaremos una propuesta metódica de un protocolo de neuroprotección.

Al mismo tiempo también invitamos a diferentes hospitales a sumarse a esta propuesta aportando elementos de mejora y participando en estudios multicéntricos que nos permitan evaluar en un tiempo razonable los resultados de esta actuación cotejándolos con los publicados hasta ahora en la literatura.

En fin, el objetivo de instaurar este protocolo va dirigido a intentar reducir la morbilidad neurológica de los recién nacidos pretérmino con una terapia que ya ha demostrado su efectividad según lo demuestran solventes trabajos publicados en estos últimos años y que comentaremos más adelante.

De forma secundaria pero no poco importante, destacamos que el sulfato de magnesio, fármaco propuesto para la neuroprotección, es un producto conocido y empleado desde hace décadas por los obstetras en la preeclampsia y eclampsia, su coste es bajo y su manejo conocido, al igual que sus posibles efectos adversos.

A pesar de lo dicho anteriormente, queremos resaltar que somos conscientes de que no existen terapias milagrosas sino que esta, junto a la maduración corticoidea, el manejo adecuado del proceso del parto y otras terapias neuroprotectoras posnatales pueden ir ayudando, con toda

la prudencia que exigen los cambios científicos, a una mejora en los resultados relacionados con la calidad de vida de los prematuros.

Parto pretérmino. Problemas feto-neonatales

En la obstetricia actual se presentan diversos retos y objetivos sobre los que trabajar constantemente como son evitar o retrasar el parto pretérmino, practicar una maduración corticoidea adecuada, evitar la hipoxia y el trauma obstétrico, planificar los embarazos, tratar las patologías que se nos presenten a lo largo del mismo y elaborar protocolos conjuntos con neonatología y enfermería para una mejor asistencia perinatal.

Es por ello que en nuestro centro estamos trabajando en diversas líneas de actuación elaborando protocolos conjuntos multidisciplinarios que permitan un mejor abordaje de cada uno de estos aspectos.

El parto prematuro es un problema de salud perinatal importante en todo el mundo que aun no está resuelto¹⁻⁴.

Datos recientes extraídos de las principales bases de datos hasta junio de 2010 revelan una tasa de prematuridad entre el 5 y el 10% de todos los nacimientos en países desarrollados^{3,5}. Dicha incidencia parece haber aumentado en los últimos años en algunos países, especialmente en EE. UU., donde se sitúa próxima al 12%^{3,5,6}. Hay pocas publicaciones con datos fiables de dicha tasa en países con escaso nivel de desarrollo (se habla de cifras entre el 11 y el 22%)⁶.

La tasa de partos muy prematuros menores de 32 semanas se encuentra cercana al 2%, siendo relativamente estable en los últimos años^{3,7,8}.

Según datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2009 del 5,84 al 7,05% (datos a los que se debe añadir el posible infraregistro producido)^{6,9}. Encontramos diferencias entre comunidades autónomas y diferentes hospitales, superándose en algunos el 10% del total de nacimientos^{9,10}. Este es el caso de hospitales de tercer nivel como el nuestro, en el que se recibe la derivación de la mayoría de los partos prematuros que se prevea pueden producirse en nuestra área de referencia, ya que es recomendable que el parto prematuro tenga lugar en un centro con una unidad de neonatología especializada para un mejor manejo multidisciplinario y específico. Nuestro centro asiste a más de 6.700 partos al año con un porcentaje de más del 12% de recién nacidos pretérmino (año 2009).

La patología prevalente del recién nacido pretérmino es derivada del binomio inmadurez-hipoxia^{1,2}.

Así, la prematuridad conlleva un importante aumento de la morbilidad perinatal^{1,4}, teniendo esta una mayor incidencia en recién nacidos muy prematuros (menores de 32 semanas)⁷ y entre los prematuros extremos (menos de 28 semanas)^{2,3,8}.

La mortalidad neonatal alcanza el 4-6% de los prematuros de forma global, aunque varía según peso y edad gestacional al nacimiento⁴. La mortalidad alcanza el 90% en pretérminos de 24 semanas y desciende al avanzar la edad gestacional (a las 28 semanas es del 13% y menor al 7% por encima de las 30 semanas)^{3,11}.

La prematuridad hoy en día no solo es responsable aproximadamente del 50% de la mortalidad perinatal global, sino que explica el 50% de las parálisis cerebrales^{4,7}.

Es por ello interesante investigar cualquier intervención preventiva o terapéutica sobre gestaciones con alto riesgo de parto prematuro y los posibles efectos beneficiosos de dichas intervenciones para mejorar el resultado neonatal^{1,2,4,7,8,12}.

Hay que señalar que la reducción de la mortalidad del recién nacido prematuro en la mayoría de los países occidentales, ha sido a expensas de un aumento del número de supervivencia con déficits graves^{2,4,8}, fundamentalmente con trastornos del neurodesarrollo⁷.

La morbilidad más frecuente en los recién nacidos prematuros abarca complicaciones neurológicas, respiratorias, cardíacas, nutricionales, metabólicas e infecciosas⁴.

En el sistema nervioso central del prematuro existe fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal, escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento muy importante de la sustancia gris⁴.

En recién nacidos prematuros se han identificado dos patrones de lesiones que subyacen entre las complicaciones de su sistema nervioso central: la hemorragia intraventricular y las lesiones de la sustancia blanca⁷. La inmadurez neurológica del pretérmino hace que el sangrado subependimario sea frecuente, produciéndose hemorragia intraventricular (HIV) y en su forma más grave infarto hemorrágico. Esto se ve fundamentalmente en menores de 28 semanas y más aun entre las 24 y 25 semanas⁷, en más del 50% de recién nacidos pretérmino con menos de 750 g y en el 10% de aquellos con más de 1.250 g⁴. También se observan secuelas del daño hipóxico en la sustancia blanca a modo de leucomalacia periventricular (LPV), cuya incidencia es del 1-3% en los prematuros de muy bajo peso¹¹ y presenta un pico de incidencia en torno a la semana 28⁷. Su severidad se asocia a los resultados adversos motores y cognitivos⁷.

El riesgo de parálisis cerebral en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso es del 10%, distribuida en tercios iguales entre las formas leve, moderada y grave¹³. En prematuros extremos se ha observado entre 80 y 100 veces más probabilidad de presentar parálisis cerebral que los nacidos a término^{2,3,7}.

La interrupción de la maduración cerebral normal y los daños al nacimiento provocan alteraciones funcionales que, a menudo, se manifiestan posteriormente, alterando la calidad de vida del recién nacido⁴. Entre las posibles complicaciones encontramos alteraciones del desarrollo neurológico, del lenguaje, trastornos visuales y auditivos, disfunción motora, cognitiva, del comportamiento, de atención o neurosensorial^{1,7,13}.

A pesar de los esfuerzos actuales, apenas se ha conseguido reducir en los prematuros extremos la discapacidad, tanto neurosensorial (parálisis cerebral, ceguera y sordera) como del desarrollo cognitivo^{3,7,8}.

Cerca de un 40% de prematuros extremos presentan retraso mental moderado o severo a los 6 años, comparado con el 2% de los niños que nacieron a término. Otras secuelas encontradas son la parálisis cerebral infantil, ceguera y la pérdida auditiva¹. Solo el 20% de los prematuros extremos no tuvieron retraso psicomotor, mental u otra discapacidad^{4,8}.

La atención perinatal actual y el empleo de intervenciones específicas, como el uso de corticoides prenatales, han contribuido a mejorar los resultados en los prematuros. El pronóstico general, sin embargo, sigue siendo pobre, sobre todo para los prematuros extremos^{4,8}.

En el marco de esta preocupación por las crecientes tasas de discapacidad neurológica infantil en neonatos prematuros extremos y en el límite de la viabilidad, se necesita una investigación continua para identificar las intervenciones que reduzcan su incidencia, severidad y mejoren el pronóstico^{8,14}.

La parálisis cerebral continúa siendo la principal causa de discapacidad motora grave en la infancia (con una prevalencia global de 2-3 por 1.000 nacidos vivos y cuyo riesgo es mayor a menor edad gestacional al nacimiento)^{7,8,14,15}. Un 92% de los afectados sobrevive hasta los 20 años, lo que contribuye de manera significativa a la carga de enfermedad en la edad adulta¹.

Ser prematuro de menos de 34 semanas y el peso muy bajo al nacer (menos de 1.500 g) son los principales factores de riesgo de parálisis cerebral, constituyendo entre un 17-32% de todos los casos de parálisis cerebral^{1,8}.

La HIV es un factor de riesgo para el posterior desarrollo de parálisis cerebral y el riesgo de HIV y leucomalacia periventricular aumentan cuanto menor sea la edad gestacional en el momento del parto^{1,7,8,14}.

La parálisis cerebral y la disfunción cognitiva son las principales secuelas neurológicas encontradas en prematuros por lo que cualquier tratamiento que pueda reducir su prevalencia tendrá un efecto significativo en la reducción de las discapacidades generales en los neonatos prematuros que sobrevivan^{1,8,14}.

Es por ello que nos planteamos en nuestro centro la implantación y el empleo de técnicas que mejoren los resultados en gestaciones pretérmino, pretendiendo una disminución de su morbilidad y un descenso del índice y la severidad de las secuelas principalmente neurológicas en estos grupos.

Diversos estudios, que resumiremos a continuación, evalúan la efectividad y seguridad del sulfato de magnesio como agente neuroprotector para el recién nacido, administrándolo a las mujeres que se consideran en riesgo de presentar un parto prematuro^{1,7,14,15}.

Sulfato de magnesio en neuroprotección antenatal. Estado actual de los conocimientos

En los últimos años, disponemos de literatura que sugiere que la administración de sulfato de magnesio a las gestantes antes del parto prematuro ayuda a proteger el cerebro del

recién nacido y mejora los resultados a largo plazo, ya que contribuye a reducir el riesgo de parálisis cerebral en los recién nacidos que sobreviven^{16,17}.

Doyle et al. publicaron en 2009 una importante revisión publicada en las actualizaciones de la biblioteca Cochrane donde evaluaban los efectos del sulfato de magnesio como agente neuroprotector cuando se administra a mujeres con riesgo de parto prematuro¹⁶, dado que las pruebas epidemiológicas y de las ciencias básicas indicaban hasta dicho momento que el sulfato de magnesio antes del nacimiento podía tener un efecto neuroprotector para el feto¹⁶.

Entre los ensayos revisados por estos autores, 5 (6.145 recién nacidos) cumplían los criterios para elegirlos en esta revisión¹⁶.

Entre los resultados de la revisión de Doyle et al., cabe destacar los siguientes:

- El tratamiento prenatal con sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de parto prematuro redujo significativamente el riesgo de parálisis cerebral en el recién nacido (RR 0,68; IC del 95%, 0,54 a 0,87; 5 ensayos, 6.145 neonatos)¹⁶.
- Se observó en el grupo tratado con sulfato de magnesio prenatal una reducción significativa en la tasa de disfunción motora gruesa sustancial (RR 0,61; IC del 95%, 0,44 a 0,85; 4 ensayos, 5.980 neonatos)¹⁶.
- No se detectaron efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad pediátrica del tratamiento prenatal con sulfato de magnesio (RR 1,04; IC del 95%, 0,92 a 1,17; 5 ensayos, 6.145 neonatos).
- Tampoco se observaron efectos del tratamiento prenatal con sulfato de magnesio en otras deficiencias o discapacidades neurológicas en los primeros años de vida¹⁶.
- Hubo aumento de tasas de efectos secundarios maternos menores en los grupos con sulfato de magnesio pero no hubo efectos significativos sobre las complicaciones maternas graves¹⁶.

Con todos estos resultados de la Revisión Cochrane publicada por Doyle et al., se concluye lo siguiente¹⁶:

- Actualmente, se ha establecido la función neuroprotectora del tratamiento prenatal con sulfato de magnesio administrado a mujeres con riesgo de parto prematuro¹⁶.
- El número necesario a tratar de mujeres para beneficiar a un recién nacido y evitar la parálisis cerebral es de 63 (IC del 95%, 43 a 87)¹⁶.
- Debido a los efectos beneficiosos del sulfato de magnesio sobre la función motora gruesa significativa en la infancia temprana, deben evaluarse resultados posteriores en la niñez para determinar los efectos neurológicos tardíos potencialmente importantes, en particular en la función motora o cognitiva¹⁶.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal publicaron en marzo de 2010 una opinión conjunta que señala que «la evidencia disponible sugiere o apoya el dar sulfato de magnesio previo a un parto prematuro, reduciendo el riesgo de parálisis cerebral en los niños que sobreviven»¹⁷. De acuerdo con estos conocimientos aceptados, Reeves et al. publican en el 2011 una propuesta de protocolo de uso del sulfato de magnesio

para la neuroprotección fetal¹⁷. En esta publicación han recogido cómo datos observacionales de 1990 apuntan a una asociación entre la disminución de la morbilidad neurológica en prematuros y la exposición al sulfato de magnesio¹⁷. Examinaron asimismo diversos ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre el uso de esta sustancia como elemento reductor de la tasa de parálisis cerebral neonatal, así como el metaanálisis de Doyle et al.¹⁶ antes mencionado y cuyos resultados coinciden con los hallazgos de diversos metaanálisis posteriores. Todos estos análisis concluyen que la evidencia actual apunta al sulfato de magnesio como agente neuroprotector contra la parálisis cerebral en fetos menores de 32 semanas de gestación¹⁷.

Con todos estos datos, Reeves et al. proponen identificar a las pacientes que reúnan los requisitos para el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal y describen un algoritmo de tratamiento, retratamiento y tocólisis concomitante¹⁷.

Respecto a la selección de pacientes en la administración de sulfato de magnesio para neuroprotección, Reeves et al. proponen los siguientes criterios de elección¹⁷: gestantes entre 23 y 31 + 6 semanas de gestación con probabilidad de parto prematuro en las siguientes 12 h bien por trabajo de parto prematuro (con modificación cervical y alto riesgo de finalizar en las siguientes 12 h), bien por rotura prematura de membranas o bien por indicaciones o complicaciones obstétricas (maternas o fetales) que indiquen finalizar el embarazo.

Así mismo, establecen una serie de criterios de exclusión¹⁷: muerte fetal intrauterina, preeclampsia materna severa (ya que estas pacientes se incluyen en la administración de magnesio como profilaxis de convulsiones), fetos con anomalías severas, contraindicaciones maternas para la administración de magnesio (miastenia gravis, fallo renal, etc.).

El protocolo de administración propuesto por Reeves et al. contempla la administración de una dosis inicial de 6 g iv en bolo, que se debe pasar en 20 o 30 min, seguido de una infusión de mantenimiento de 2 g/h hasta el parto o hasta que hayan transcurrido 12 h¹⁷. Tras dicho tratamiento, aceptan el empleo de dosis de retratamiento opcional en caso de que se presente de nuevo riesgo de parto prematuro y se cumplan los criterios de inclusión previamente descritos¹⁷.

Reeves et al. también hacen una reflexión sobre el empleo de tocólisis concomitante¹⁷, concluyendo que el uso de indometacina o bloqueadores de los canales del calcio (nifedipino) como tocólisis concomitante en la prevención de parto pretérmino es aceptable¹⁷. Por un lado, se valora cómo varios metaanálisis asocian dichos fármacos con una disminución de los partos prematuros. Sin embargo, hay controversia sobre la combinación de magnesio y bloqueadores de los canales del calcio al existir, por un lado, informes de bloqueo neuromuscular con el uso concomitante de ambos y, por otro, datos que niegan dicha asociación, como un gran ensayo de Magee et al.¹⁸, en el que el 30% de las pacientes incluidas fueron expuestas a ambos agentes sin informarse en ellas eventos adversos.

En 2011 Magee et al. publican en la revista *Journal of Obstetrics and Gynaecology* una serie de directrices para el uso de sulfato de magnesio prenatal como neuroprotector del feto prematuro, de acuerdo con las *Guías de práctica clínica* de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense

(SOGC)¹⁹ y patrocinados por el Canadian Institutes of Health Research (CIHR)¹⁹.

En esa publicación plantean como opción la administración prenatal de sulfato de magnesio para la neuroprotección del feto cuando el parto prematuro sea inminente en mujeres con menos de 32 semanas de gestación¹⁹, entendiendo como nacimiento prematuro inminente aquel con una alta probabilidad de ocurrir debido a una o ambas de las siguientes condiciones¹⁹: trabajo de parto activo con ≥ 4 cm de dilatación cervical con o sin rotura prematura de membranas o bien parto prematuro previsto por indicación fetal o materna¹⁹.

Magee et al. miden como resultados la incidencia de la parálisis cerebral y de muerte neonatal¹⁹ y realizaron una búsqueda en la literatura publicada, revisando ensayos clínicos controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas y estudios observacionales relevantes^{19,20}. Entre los beneficios cabe destacar como el empleo de MgSO₄ para la neuroprotección prenatal fetal disminuye el riesgo de muerte o parálisis cerebral y la disfunción motora a los dos años de edad¹⁹.

Con todas estas evidencias, Magee et al. en la *Guía de práctica clínica* de la SOGC publicada en el *Journal of Obstetrics and Gynaecology* en 2011, realizan las siguientes recomendaciones respecto al empleo de MgSO₄ como neuroprotección perinatal¹⁹:

1. Se debe considerar su uso en mujeres con parto pretérmino inminente ($\leq 31 + 6$ semanas de gestación) (I-A).
2. Aunque existe controversia sobre la edad gestacional, debe considerarse el tratamiento desde la viabilidad hasta $31 + 6$ semanas (II-1B).
3. Si el SO₄Mg prenatal se ha iniciado para la neuroprotección, la tocólisis debería ser suspendida (III-A).
4. Se debe suspender si el parto ya no es inminente o si se ha administrado un máximo de 24 h (II-2B).
5. Dosis recomendada: dosis de carga de 4 g iv en más de 30 min, seguido de infusión de mantenimiento de 1 g/h hasta el nacimiento (II-2B).
6. Para el parto prematuro previsto por indicaciones fetales o maternas, debe iniciarse idealmente dentro de las 4 h antes del nacimiento a la misma dosis que la referida en el punto anterior (II-2B).
7. No hay pruebas suficientes de que deba repetirse un ciclo de sulfato de magnesio para la neuroprotección del feto antes del parto (III-L).
8. El parto no se debe retrasar con el fin de administrar sulfato de magnesio prenatal para la neuroprotección del feto si hay indicaciones maternas o fetales de finalización de emergencia (III-E).
9. Cuando el sulfato de magnesio se da para la neuroprotección del feto, la monitorización materna de las pacientes en las que se administra por preeclampsia/eclampsia debe ajustarse a los protocolos existentes (III-A)^{21,22}.
10. Las indicaciones para la monitorización del ritmo cardíaco fetal durante el uso de sulfato de magnesio prenatal para la neuroprotección debe seguir las recomendaciones habituales respecto al consenso sobre monitorización fetal (III-A).
11. Puesto que el sulfato de magnesio tiene el riesgo potencial de alterar la evaluación neurológica del recién

nacido, causando hipotonía o apnea, los profesionales de la salud al cuidado de los recién nacidos deben de estar informados al respecto.

Por otro lado, Magee et al. también realizan una serie de consideraciones especiales con respecto al uso de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal¹⁹:

- El control de los niveles séricos de magnesio no es necesario.
- Respecto a las interacciones con otros medicamentos: los corticosteroides prenatales se deben administrar para la maduración pulmonar. Si se ha usado nifedipino para la hipertensión o como tocolítico, no hay contraindicación para el uso del sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal.

Posibles resultados adversos obstétricos: en el metaanálisis de Conde-Agudelo y Romero²³ se vio que la administración de magnesio con la intención de neuroprotección no se asociaba a una diferencia significativa en el número de cesáreas o hemorragia grave postparto²¹. Ningún ensayo informó de un aumento o disminución en la duración del trabajo de parto¹⁹.

Las *Guías de práctica clínica* australianas publicaron en marzo de 2010 la *Guía para la orientación sobre la neuroprotección con sulfato de magnesio*¹⁹:

- Se recomienda el sulfato de magnesio prenatal para la neuroprotección fetal (excelente evidencia) a la dosis recomendada en estas guías. Sin embargo, se recomienda sólo en gestaciones < 30 semanas (buena evidencia), basándose en diversas consideraciones que exponen en su trabajo.
- También en marzo de 2010, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos emitió un dictamen del comité del sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal^{17,19}. Afirmó que «la evidencia disponible sugiere que el sulfato de magnesio administrado ante el parto prematuro inminente reduce el riesgo de parálisis cerebral en los recién nacidos que sobrevivieron»^{17,19}. No hay una opinión oficial sobre una edad gestacional de corte, pero se recomendó que los médicos elaboraran directrices específicas en torno a los criterios de inclusión, la dosis, la tocólisis concurrente y la vigilancia conforme a ensayos más grandes^{17,19}.

Propuesta de protocolo. Guía clínica de actuación

Grupos que deben tratarse. Condiciones

En nuestro hospital consideramos que los grupos susceptibles de ofrecerse el tratamiento neuroprotector son los siguientes:

1. Parto pretérmino en curso entre las 24 y 31,6 semanas. Consideramos parto en curso aquel con dilatación mayor o igual de 3-4 cm con o sin rotura de membranas.
2. Gestaciones con patologías en las que se prevé una finalización inminente entre las semanas 24 y 32 de gestación:
 - CIR severos ($< P5$) con Doppler patológicos (sobre todo flujos venosos).
 - RPBF.

- Preeclampsia grave (en estos casos se primará el tratamiento de la preeclampsia sobre el objetivo neuroprotector).
- Enfermedades maternas que requieran finalización del embarazo en estas edades gestacionales (24-32 semanas).

Es muy importante que, además, se haya realizado la pauta de maduración con betametasona, según protocolo habitual para parto pretérmino.

Contraindicaciones

Insuficiencia renal, cardiopatías, bloqueos cardíacos, intolerancia al fármaco, miastenia gravis, coma hepático y graves trastornos pulmonares. En algunos trabajos se desaconsejaba el tratamiento si se estaba empleando o si se había administrado de forma muy próxima tratamiento con bloqueadores de canales del calcio (nifedipino). Sin embargo, en las guías, tanto canadiense como americana, no consideran esta circunstancia como contraindicación.

Se debe excluir también a las pacientes en las que la intervención tenga poca posibilidad de lograr un efecto:

- Aquellas en las que el final del parto se prevea en un plazo inferior a 2 h.
- Dilatación cervical avanzada mayor de 8 cm.
- Importantes anomalías fetales.

Se deben excluir estas pacientes porque el sulfato de magnesio no es un fármaco inocuo y en los casos antes referidos los posibles beneficios son mínimos.

Efectos adversos

La mayoría de los efectos secundarios son leves como sofocos, sudores, náuseas, cefaleas o hipotensión leve aunque también existen otros efectos secundarios poco frecuentes pero más graves como la parada cardiorrespiratoria (en general, los efectos graves están relacionados con los niveles de magnesio elevados, ya sean estos por errores en las dosis administradas o por incorrecta vigilancia durante su perfusión).

En el neonato también pueden aparecer una serie de efectos secundarios debidos a la hipermagnesemia como hiporreflexia, succión deficiente y raramente depresión respiratoria.

Aspectos que deben vigilarse. Madre y feto-neonato

Para evitar o minimizar estos efectos secundarios se deben realizar una serie de controles:

- Reflejo rotuliano: puede estar disminuido pero debe estar presente.
- Frecuencia respiratoria: debe ser mayor de 12 respiraciones por minuto.
- Diuresis: debe ser mayor de 100 ml/4 h. No es imprescindible realizar sondaje vesical si se realiza un control adecuado de la diuresis.
- Saturación de oxígeno por pulsioximetría: solo ante dudas de función cardiorrespiratoria alterada.

- No es imprescindible realizar magnesemia. Solo se solicitará si tratamientos prolongados (que no es lo habitual en neuroprotección), ante patologías maternas asociadas o ante dudas derivadas de la sintomatología presente. Esta debe estar siempre por debajo de 7 mEq/l.
- Monitorización fetal y comunicación a neonatología y anestesia sobre el tratamiento en desarrollo. En el curso del parto la monitorización será continua. En los casos de neuroprotección y extracción programada se podrán hacer monitorizaciones discontinuas en relación a la patología concomitante y a los trazados previos.

En caso de alteración de algunos de estos parámetros que sugiera sobredosificación o toxicidad, existe un antídoto al sulfato de magnesio que es el gluconato de calcio, que se administrará del siguiente modo: 1 g iv que debe pasarse en 5 min tras diluirlo en 100 ml de suero.

Nuestra propuesta de protocolo considera que ante todo se debe valorar de forma individualizada la decisión de realizar la neuroprotección farmacológica y que se debe acordar su inicio con la gestante tras la información conjunta con neonatología y siempre tras consentimiento informado escrito por parte de la paciente y testigo (consentimiento informado; anexo 1).

El servicio de farmacia recomienda además rellenar los impresos de uso compasivo de medicamentos ya que, aunque es un fármaco muy antiguo y aprobado su empleo en el embarazo, no lo está con la indicación neuroprotectora.

Dosis, pautas y preparación de la solución que se perfundirá

- Bolus iv inicial de 4 g a un ritmo de una infusión lenta (a pasar en 30 min). Este se debe iniciar de 4 a 24 h antes de una extracción fetal ya prevista o de la estimación de la finalización de un parto espontáneo.

La preparación del bolo se realiza de la siguiente forma: extraer 26 cc a un suero glucosado de 250 cc al 5%. Introducir 26 cc de sulfato de magnesio (Sulmetin®) (2 ampollas de 10 cc + 6 cc de otra ampolla). Cada ampolla de Sulmetin® de 10 cc contiene 1,5 g de sulfato de magnesio. La velocidad de infusión debe ser de 500 cc/h en la bomba de perfusión.

- Tras pasar este volumen inicial en media hora se continuará con la perfusión continua iv de 1 g de sulfato de magnesio por hora. Para su preparación, se deben introducir 4 ampollas de Sulmetin® en un suero fisiológico de 500 cc. Así conseguiremos 1 g/90 cc. Se debe pasar a una velocidad de 90 cc/h con la bomba de perfusión.

El tratamiento no debe sobrepasar las 24 h y no aconsejamos repetir el tratamiento.

En relación con la tocólisis concomitante, pensamos que solo puede estar indicada en los casos que sea importante ganar un tiempo para completar maduración si las condiciones fetomaternas lo permitiesen. No conocemos experiencias del uso simultáneo de atosibán y sulfato de magnesio, por lo que no lo recomendamos. Se pueden emplear otros tocolíticos, como progesterona e indometacina. Si existiesen dudas sobre si primar tocólisis o neuroprotección creemos que se debe realizar tocólisis. También el sulfato de magnesio se ha

empleado durante años en Estados Unidos como tocolítico aunque su efectividad es controvertida.

Propuesta a otros centros y evaluación de resultados

Nuestra unidad de gestión clínica de obstetricia en conjunto con la unidad de gestión clínica de neonatología propone a diferentes centros hospitalarios la realización de estudios multicéntricos relacionados con estas pautas de neuroprotección consensuando las indicaciones, pautas y, sobre todo, la valoración de los resultados con un seguimiento evolutivo de estos neonatos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los obstetras y neonatólogos que han colaborado en el desarrollo de este protocolo y de forma más destacada a los neonatólogos doctores Enrique Salguero y Mercedes Chaffanel Peláez, así como a la matrona D.ª Ana Pérez Caballero, por sus consejos en el manejo relacionado con las cuestiones de enfermería.

Anexo 1. Documento de consentimiento informado

Terapia de neuroprotección con sulfato de magnesio

D.ª

DNI:.....

N.º de Historia clínica.....

Domicilio:.....
.....

Hago constar que he sido informada por el Dr./Dra.....
.....

respecto al tratamiento que se me propone en relación a la situación médica que estoy
atravesando. Me ha comunicado que el diagnóstico de mi caso es
.....
.....

He sido informada que en relación a mi problema existen numerosos estudios realizados en distintas partes del mundo donde se ha observado que el tratamiento con sulfato de magnesio puede ejercer en ocasiones un efecto de protección para reducir la incidencia de lesiones neurológicas importantes como la parálisis cerebral y otras alteraciones motoras severas. Estos resultados han sido más evidentes en los fetos muy prematuros y cuando el parto o finalización del embarazo era inminente.

También he sido informada de que desde hace muchos años este medicamento (sulfato de magnesio) se emplea de forma habitual en otras enfermedades o complicaciones del embarazo. En niveles terapéuticos adecuados este fármaco tiene escasos riesgos maternos y fetales, pero que, en casos de sobredosisificación o niveles elevados puede ocasionar moderados o graves trastornos cardio-respiratorios entre los más destacados.
Del mismo modo, hago constar que el médico/a se ha ofrecido y ha aclarado todas las dudas que he tenido al respecto.

Por todo esto, consiento que se realice el tratamiento propuesto con sulfato de magnesio como neuroprotector.

Paciente: Nombre - Apellidos y firma.....

Lugar y fecha.....

Testigo: Nombre-Apellidos y firma.....

Lugar y Fecha.....

Bibliografía

1. Lex W Doyle, Caroline A Crowther, Philippa Middleton, Stephane Marret, Dwight Rouse Sulfato de magnesio en mujeres en riesgo de parto prematuro para la neuroprotección del feto (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2.
2. Dehan M, Zupan-Simunek V, Vial M. Ethical dilemmas of extreme prematurity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(1 Suppl): S94–8.
3. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004; 329:675–8.
4. Oliveros M, Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:7–10.
5. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:529–35.
6. Pallás Alonso CR. Programa de actividades preventivas en niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500. IV Jornadas de Actualización en Pediatría. Sociedad de Pediatría. Atención Primaria de Extremadura Foro Ped. 2006;3:7–55.
7. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516–29.
8. Msall ME. Los límites de la viabilidad y la incertidumbre de la neuroprotección: reto en la optimización de los resultados en la prematuridad extrema. *Pediatrics* (ed esp). 2007;63:7–9.
9. Disponible en: www.INEbase/Demografía y Población/Movimiento natural de la población [consultado en 2008].
10. Base de datos SEN1500 cerrada el 26 de noviembre de 2010 [consultado Jun 2010].
11. Lopez Maestro M, Pallás Alonso CR, Muñoz Labian MC, Barrio Andres MC, Medina Lopez C, De la Cruz Bartola J. Uso de CPAP en la estabilidad inicial de los niños con peso al nacimiento inferior a 1500 g. *An Pediat (Barc).* 2006;64:422–7.
12. Barri PN, Coroleu B, Clua E, Tur R. Transferencia selectiva de un único embrión como prevención del embarazo múltiple. *An R Acad Nac Farm.* 2010;76:531–40.
13. Robaina-Castellanos GR, Riesgo-Rodríguez S, Robaina-Castellanos MS. Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema resuelto? *Rev Neurol.* 2007;45:110–7.
14. Rouse DJ, Hirtz D, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of Magnesium Sulfate for prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359:895–905.
15. Huusom L, Secher N, Pryds O, Gluud C, Brok J. Antenatal magnesium sulphate may prevent cerebral palsy in preterm infants—but are we convinced? Evaluation of an apparently conclusive meta-analysis with trial sequential analysis. *BJOG.* 2011;118:1–5.
16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Sulfato de magnesio en mujeres en riesgo de parto prematuro para la neuroprotección del feto (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009, Número 2.
17. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:202. e1-4.
18. Magee L, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MHH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:153–63.
19. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol.* 2011;33: 516–29.
20. 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.
21. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with preeclampsia and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877–90.
22. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007;114:300-9.
23. 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.