

Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal

Diciembre 2011

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo aumentado de sufrir daño neurológico como parálisis cerebral o discapacidades físicas y sensoriales. Son varios los metaanálisis y revisiones sistemáticas que han demostrado que el sulfato de magnesio administrado antes del parto puede reducir el daño cerebral en los grandes pretérminos que sobreviven^(1, 2, 3) (Tablas 1 y 2). El número necesario de casos a tratar para evitar una parálisis cerebral es de 63 (IC 95%: 43-155)⁽¹⁾. (NE: Ia-A)

Para reducir el riesgo de parálisis cerebral, ante la sospecha de parto pretérmino inminente, la gestante debe recibir sulfato de magnesio hasta el parto o durante 12-24 horas (lo que antes ocurra). (A)

Aunque el beneficio de su empleo está bien establecido, sobre todo en los grandes pretérminos^(4, 5, 6), todavía existen una serie de dudas sobre las dosis a emplear, el límite de edad gestacional o el empleo concomitante de tocolíticos. Los primeros estudios fueron realizados con una dosis de carga de 4 g^(7, 8, 9), mientras que el último estudio publicado⁽¹⁰⁾ ha empleado una dosis de carga de 6 g. Recientemente, Reeves⁽¹¹⁾ basado en la bibliografía existente hasta la fecha, propone un protocolo para la administración del sulfato de magnesio para neuroprotección de acuerdo a las recomendaciones del ACOG. Recomienda el empleo de 6 g como dosis de carga y 2 g/h como dosis de mantenimiento, aunque señala que otras pautas serían igualmente aceptables.

Por ello, son necesarios estudios *randomizados* que valoren la utilidad de las distintas dosis (4 g versus 6 g), la eficacia del empleo de dosis de mantenimiento versus el uso únicamente de la dosis de carga y el beneficio de las dosis de repetición⁽⁴⁾. Tampoco existe consenso acerca de la edad gestacional límite para su empleo. Mientras que para Australian National Clinical Practice Guidelines⁽⁴⁾ el límite son las 30 semanas, para la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense⁽⁵⁾ son las 31⁺⁶ semanas.

El empleo del sulfato de magnesio para neuroprotección fetal debe administrarse con independencia del número de fetos, causa de la prematuridad, paridad o de que se hayan administrado o no corticoides. (B)

Con respecto al uso del sulfato de magnesio como neuroprotector se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones y recomendaciones^(4, 5, 11).

- En casos de parto pretérmino inminente, debe considerarse una perfusión anteparto de sulfato de magnesio como el fin de intentar una neuroprotección fetal. (NE: Ia-A). Se considera parto pretérmino inminente aquél que tiene una alta probabilidad que ocurra debido a que está en fase activa (≥ 4 cm de dilatación), con o sin rotura prematura de membranas o los partos pretérminos programados por indicación fetal o materna.
- A pesar de que existe controversia sobre edades gestacionales más avanzadas, el sulfato de magnesio antenatal debe considerarse desde la viabilidad hasta la 31⁺⁶ semanas. (NE: IIa-B)
- No existe acuerdo sobre si los tocolíticos se deben suspender cuando se comience con la infusión de sulfato de magnesio para la neuroprotección^(5, 11). (NE: IV-C).
- No existe acuerdo sobre la duración del tratamiento con sulfato de magnesio. Se recomienda que se suspenda si el parto no es inminente o tras un periodo de administración máximo de 12 horas⁽¹¹⁾ ó 24 horas⁽⁵⁾. (NE: IIb-B)⁽⁵⁾.
- Para gestantes con un parto pretérmino inminente, el sulfato de magnesio como neuroprotector debe administrarse en una dosis inicial de 4 g iv a pasar en 30 minutos, seguidos de 1g/h como dosis de mantenimiento hasta el parto⁽⁵⁾. (NE: IIb-B). Igualmente es válida una pauta con una dosis inicial de 6 g iv en 30 minutos y 2g/h como dosis de mantenimiento⁽¹¹⁾. (NE: Ib-A).
- En casos de partos pretérminos programados por razones maternas o fetales, el sulfato de magnesio debe pautarse, si es posible 4 horas antes del nacimiento; aunque puede ser razonable hasta una hora antes. Se pasará la dosis inicial en 30 minutos, seguida de la dosis de mantenimiento hasta el parto. (NE: IIb-B).
- En casos de compromiso fetal o materno no debe retrasarse el parto para administrar el sulfato de magnesio (NE: IV-C).
- Cuando se administre el sulfato de magnesio, deben ponerse en marcha los distintos controles y protocolos que garanticen la seguridad de la paciente, como cuando se usa en casos de preeclampsia/eclampsia. (NE: IV-C).
- Durante la administración del sulfato de magnesio, se debe monitorizar el estado fetal con los medios habituales de control del bienestar fetal anteparto. (NE: IV-C).
- Como el sulfato de magnesio puede alterar la exploración neurológica del neonato, causando hipotonía o apnea, los profesionales encargados de su asistencia tras el parto deben de tenerlo en consideración. (NE: IV-C).
- No es preciso la monitorización de los niveles de magnesemia cuando el sulfato de magnesio se administra únicamente para neuroprotección fetal. (NE: IV-C).
- Si el parto no tuviera lugar tras la administración del sulfato de magnesio y de nuevo se presenta el parto pretérmino inminente, si el equipo que atiende a la gestante lo considera oportuno, se puede repetir una nueva pauta de sulfato de magnesio⁽⁴⁾ (NE: IV-C),
- No existe suficiente evidencia sobre las dosis repetidas de sulfato de magnesio (NE: IV-C).

Controles durante el uso del sulfato de magnesio⁽⁴⁾

- **Durante la dosis de carga:** pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria y reflejo patelar antes de la dosis inicial, 10 minutos después y tras finalizar ésta. La infusión debe finalizarse si se produce un descenso de la frecuencia respiratoria superior a 4 respiraciones/minuto respecto a la frecuencia basal, si la frecuencia respiratoria es <12/minuto o la tensión arterial diastólica baja >15 mmHg sobre la basal.
- **Durante la dosis de mantenimiento:** pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, reflejo patelar, diuresis cada 4 horas. Finalizar la infusión si: la frecuencia respiratoria es <12/minuto, el reflejo patelar está ausente, presenta hipotensión o la diuresis es <100 ml/4 horas.

Toxicidad del sulfato de magnesio

Con la dosis de 4 gramos, la toxicidad es poco frecuente y no es necesaria la determinación de los niveles de magnesio en suero, salvo que la mujer presente una disfunción renal^(4, 5).

Los efectos maternos adversos son dosis-dependientes y los problemas respiratorios o cardíacos aparecen con niveles de magnesio >5 mmol/L⁽⁵⁾. Si aparece una depresión respiratoria o signos de toxicidad, se debe administrar gluconato cálcico (1 g en infusión iv lenta en 2 minutos).

Aunque se han descrito algunos casos de bloqueo muscular con el uso concomitante de sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales del calcio^(12, 13), en la actualidad no se contraindica el empleo de sulfato de magnesio si la paciente ha tomado nifedipino como tocolítico o para tratar la hipertensión^(5, 11). De hecho en el ensayo Magpie, el 30% de las pacientes recibieron tratamiento con nifedipino y sulfato de magnesio y no se describieron efectos adversos. Parece por tanto que el teórico riesgo de bloqueo neuromuscular no se ha visto reflejado en la literatura⁽¹¹⁾.

Retratamiento⁽¹¹⁾

El sulfato de magnesio puede interrumpirse después de 12 (ó 24 horas) si el parto pretérmino no parece inminente y, de nuevo, continuarse el tratamiento, en caso de que se reinicie el trabajo de parto.

- Si han pasado menos de 6 horas desde que se interrumpió el sulfato de magnesio, no es preciso dar una nueva dosis de carga, sino que se reiniciará la perfusión con la dosis de mantenimiento (1-2 g/hora), que se mantendría hasta el nacimiento o hasta un máximo de 12-24 horas.
- Si han pasado más de 6 horas desde que se interrumpió el sulfato de magnesio, se administrará primeramente un nuevo bolo de carga (4-6 g), seguido de una

perfusión de mantenimiento (1-2 g/hora) hasta el nacimiento o hasta un máximo de 12-24 horas.

Tabla 1. Protocolo de los diferentes ensayos publicados con sulfato de magnesio⁽¹⁾

Ensayo	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Retratamiento
Marret 2006 (PREMAG)	4 g (en 30') IV	no	no
Mittendorf 2002 (MagNET)	4 g (en bolo) IV	no	no
Crowther 2003 (ACTOMgSo4)	4 g (en 20') IV	1 g/h; hasta el parto o un máximo de 24 h (lo que primero ocurriera).	no
Rouse 2008 (BEAM)	6 g (en 20-30') IV	2 g/h; cesando si el parto no ocurría en 12 horas y no se preveía que fuera a ser inminente.	Si la dinámica reaparece antes de 6 h, se reinicia la infusión a 2 g/h; si han pasado >6 h desde el cese del tratamiento, empezar con una nueva dosis de carga.

Tabla 2. Resultados primarios de los diferentes ensayos con sulfato de magnesio⁽¹⁾

Ensayo	Régimen	Muerte o parálisis cerebral	Parálisis cerebral	Muerte
Marret 2006 Mittendorf 2002 (n=747)	4 g (sin dosis de mantenimiento); Marret 2002 (en 30'); Mittendorf 2002 (en bolo)	1.45 (0.27-7.72)	1.37 (0.18-10.70)	0.88 (0.57-1.35)
Crowther 2003 (n=1255)	4 g (en 20') más 1 g/h de mantenimiento	0.82 (0.66-1.02)	0.85 (0.55-1.31)	0.81 (0.62-1.05)
Rouse 2008 (n=2444)	6 g (en 20-30') más 2 g/h de mantenimiento	0.90 (0.73-1.10)	0.59 (0.40-0.85)*	1.13 (0.87-1.48)
TOTAL (n=4446)		0.85 (0.74-0.98)*	0.71 (0.52-0.97)*	0.95 (0.80-1.12)

(*) Significativo a favor del sulfato de magnesio

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661.
- ² Constantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;114:354-64.
- ³ Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in infants less than 34 week' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:595-609.
- ⁴ 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. Disponible en: <http://www.adelaide.edu.au/arch/antenatalMagnesiumSulphateGuidelines.pdf>.
- ⁵ Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. SOGC Clinical Practice Guideline. May 2011. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:516-29.
- ⁶ ACOG Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol*. 2010;115:669-71.
- ⁷ 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.
- ⁸ Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth. *JAMA*. 2003;290:2669-76.
- ⁹ Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007;114:310-8.
- ¹⁰ Rouse D, Hirtz D, Thom E, Varner M, Alexander J, Spong C, et al. Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *NEJM*. 2008;359:895-905.
- ¹¹ Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:202.e1-4.
- ¹² Ben Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:262-3.
- ¹³ Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium-sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:35-6.

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)