

Efectos de la administración de sulfato de magnesio en recién nacidos de gestantes con preeclampsia

I.M. Tofé Valera, A. de la Torre¹, M.C. Muñoz-Villanueva², P. Jaraba Caballero, M.V. Rodríguez Benítez, J.M. Guzmán Cabañas, M.J. Parraga Quiles
UCG de Pediatría y sus áreas específicas. ¹UCG de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba. ²Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación del IMIBIC

Resumen

Objetivo: Valorar si la administración de sulfato de magnesio (SO₄Mg) antenatal, con intención de prevenir las crisis convulsivas en gestantes con preeclampsia, ejerce un efecto neuroprotector a corto plazo en los recién nacidos (RN).

Sujetos y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisan las historias clínicas de los RN de madres con preeclampsia que precisaron ingreso en la unidad de neonatología desde enero de 2005 hasta diciembre de 2011.

Resultados: Se estudiaron 125 gestantes con preeclampsia; 59 recibieron SO₄Mg. La presión arterial sistólica fue significativamente superior en el subgrupo tratado. La vía de parto fue la cesárea urgente en el 79,8% de las gestantes. La media (\pm desviación estándar) de la edad gestacional de los RN de gestantes tratadas fue de $32,9 \pm 3,5$ semanas, y la de RN de gestantes no tratadas con SO₄Mg fue de $34,9 \pm 2,8$ semanas ($p < 0,001$). El peso al nacimiento fue de $1.588 \pm 536,5$ g en los RN de gestantes tratadas y de 1.918 ± 628 g en los de gestantes no tratadas ($p < 0,002$). No hubo diferencias en el test de Apgar al cabo de 1, 5 y 10 minutos, ni en el pH en la primera hora de vida en los RN de gestantes tratadas, frente a los RN de gestantes no tratadas. Cinco de los 125 RN tenían al alta una ecografía cerebral patológica; 1 de los 5 RN con ecografía cerebral patológica al alta no había recibido SO₄Mg antenatal. No se describieron efectos secundarios en las gestantes tratadas con SO₄Mg ni en los RN.

Conclusiones: Los RN de madres con preeclampsia tratadas con SO₄Mg con intención antihipertensiva presentan una edad gestacional y un peso al nacimiento menores que los RN de gestantes no tratadas. La incidencia de ecografía cerebral patológica al alta es menor en los RN de gestantes con preeclampsia tratadas con SO₄Mg. La administración de SO₄Mg es segura para las gestantes con preeclampsia y sus RN. Es necesario realizar más estudios que definan el mejor régimen de tratamiento con SO₄Mg antenatal como agente neuroprotector.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Recién nacido, sulfato de magnesio, neuroprotección, preeclampsia

Abstract

Title: Effects of SO₄Mg administration to women with preeclampsia on their newborn

Objective: To know if the administration of SO₄Mg before birth to women with preeclampsia to prevent seizures had neurologic effects on their babies.

Subjects and methods: A retrospective study was conducted. We reviewed 125 newborn charts admitted to the neonatal unit care whose mother had preeclampsia from January'05 to December'11.

Results: 125 pregnant women with preeclampsia were included. 59 received SO₄Mg. Systolic blood pressure was higher in the group of treatment. Most neonates were delivered by emergency C-section (79.8%). Mean gestational age was 32.9 ± 3.5 in the group of treatment and 34.9 ± 2.8 in the no treatment group ($p < 0.001$). Mean birth weight in the treatment group was $1,588 \pm 536.5$ g and $1,918 \pm 628$ g in the other ($p < 0.002$). There were no differences neither on Apgar 1-5-10 min score nor cord blood pH. 5/125 newborn had adverse head ultrasound at discharge. One of them did not receive antenatal magnesium. There were no adverse reactions on mother or babies treated.

Conclusions: Infants born to mother with preeclampsia who received SO₄Mg as antihypertensive had a lower gestational age and birth weight. Incidence of adverse head ultrasound at discharge is higher in the group of no treatment. Antenatal SO₄Mg is safe for women and in the perinatal period. More studies are needed to define the better dosing for neuroprotection.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Newborn, magnesium, neuroprotection, preeclampsia

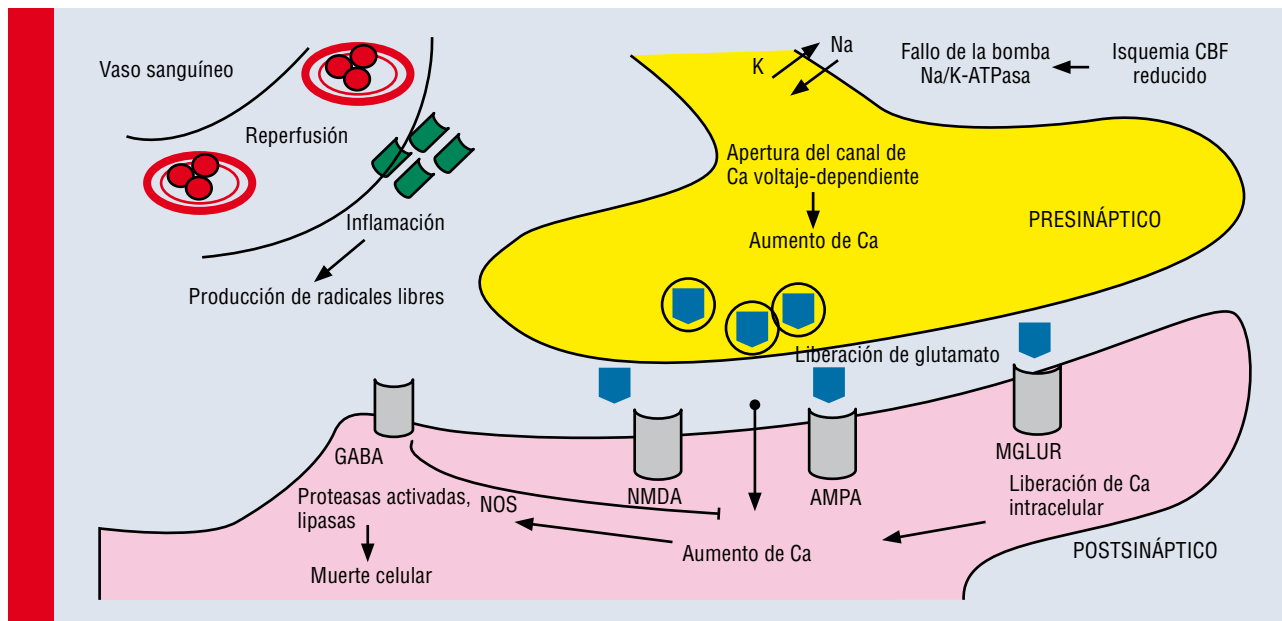


Figura 1. Distintos mecanismos de acción del sulfato de magnesio (SO_4Mg).

La lesión que más se asocia a parálisis cerebral en el pretérmino es el daño de la sustancia blanca. El mecanismo de acción exacto mediante el que el SO_4Mg ejerce su acción neuroprotectora no se conoce, pero interviene en múltiples procesos biológicos: reduce la cantidad de citoquinas proinflamatorias circulantes y radicales libres que se producen durante los mecanismos de hipoxia-isquemia y reperfusión posterior; previene el daño causado por la liberación de calcio excitotóxico; estabiliza la membrana celular, de modo que previene la despolarización persistente por disfunción de la bomba $Na/K-ATPasa$; inhibe los receptores del glutamato que intervienen en el daño a los preoligodendrocitos; además, confiere estabilidad frente a las rápidas fluctuaciones en la presión arterial que ocurren en el recién nacido. Algunos investigadores propugnan un modelo excitotóxico, en el que el magnesio inhibe el influjo de calcio bloqueando los receptores NMDA (el daño neuronal hace que las neuronas sean incapaces de mantener la homeostasis del glutamato, conduciendo a una cascada que favorece la liberación de calcio y la consiguiente muerte neuronal). Otros autores proponen un mecanismo de acción vasoactivo: el magnesio causa vasodilatación y, más específicamente, vasodilatación cerebral, aumentando el flujo cerebral

Introducción

A pesar de la mayor supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros, la morbilidad neurológica es un reto para los obstetras y neonatólogos. Según la evidencia disponible, el uso de sulfato de magnesio (SO_4Mg) como neuroprotector ante la inminencia de un parto pretérmino reduce el riesgo de padecer secuelas neurológicas graves en los RN^{1,2}. La prematuridad se asocia a parálisis cerebral (PC).

El uso de SO_4Mg como profilaxis de crisis convulsivas en la preeclampsia, y más tarde como agente tocolítico en el parto pretérmino, condujo a la observación de que los RN prematuros expuestos a SO_4Mg al final de la gestación tenían menos probabilidad de desarrollar PC^{3,4}. En los años noventa⁵, algunos estudios observacionales sugirieron la posibilidad de administrar magnesio antenatal como agente neuroprotector, lo que condujo a la realización de ensayos clínicos aleatorizados⁶⁻⁸.

La lesión cerebral que con más frecuencia se asocia a PC en RN prematuros es el daño de la sustancia blanca periventricular. Aún no se conoce el mecanismo de acción del SO_4Mg , pero se sabe que interviene en múltiples procesos celulares^{1,9}. De

forma experimental, podría ejercer su efecto neuroprotector al reducir la concentración de citoquinas proinflamatorias o radicales libres que se producen durante el daño hipóxico isquémico, prevenir la excitotoxicidad por exceso de calcio, evitar la inestabilidad de la membrana celular al prevenir el fallo de la bomba $Na/K-ATPasa$, inhibir los receptores del glutamato que intervienen en el daño de los oligodendrocitos, evitar la fluctuación de la presión arterial cerebral y reducir el incremento del flujo sanguíneo cerebral (figura 1).

Algunos estudios recientes sobre la utilidad del SO_4Mg , como el Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development's, Maternal Fetal Medicine Units Network, han llegado a la conclusión de que hay que revisar las indicaciones obstétricas del uso de SO_4Mg .

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología¹⁰ y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal publicaron, en marzo de 2010, una opinión conjunta que señala que la evidencia disponible sugiere o apoya la administración de SO_4Mg previamente a un parto prematuro, ya que reduce el riesgo de PC en los RN que sobreviven¹¹. Asimismo, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia defiende que, ante un riesgo de parto pre-

término inminente, la gestante debe recibir SO_4Mg durante 12-24 horas para reducir el riesgo de PC en el RN (grado de recomendación A).

Se planteó esta revisión antes de instaurar un protocolo de administración de SO_4Mg prenatal con intención neuroprotectora.

Objetivo

El objetivo principal era valorar si la administración de SO_4Mg antenatal y con intención de prevenir las crisis convulsivas en gestantes con preeclampsia ejerce un efecto neuroprotector en los RN a corto plazo. Los objetivos secundarios eran estudiar los posibles efectos adversos en gestantes y RN tras la administración de SO_4Mg antenatal, y describir las características epidemiológicas de las gestantes con preeclampsia que recibieron tratamiento con SO_4Mg y de los RN que precisaron ingreso en la unidad de neonatología.

Material y métodos

Estudio descriptivo observacional en el que se revisaron 125 historias clínicas de RN hijos de madres con preeclampsia que precisaron ingreso en la unidad de neonatología desde enero de 2005 hasta diciembre de 2011. El criterio de inclusión era ser RN vivo hijo de madre con preeclampsia documentada e ingresado en la unidad de neonatología. El criterio de exclusión fue el fallecimiento del RN o la presentación de una anomalía congénita grave. En las gestantes se midieron las variables edad gestacional (EG) y presión arterial sistólica (PAS) en el momento del tratamiento; en el RN se determinaron el peso, el pH arterial en la primera hora de vida, el test de Apgar al cabo de 1 y 5 minutos, y la ecografía cerebral al alta. Se definió como ecografía cerebral patológica el hallazgo de hemorragia intraventricular (HIV) de grados I-IV, leucomalacia periventricular o dilatación intraventricular posterior a la hemorragia al alta.

Para evitar como factor de confusión la EG, se realizó un análisis de subgrupo de los RN con un peso ≤ 1.500 g y/o ≤ 34 semanas de EG. En este subgrupo se determinó el porcentaje de RN que precisaron ventilación mecánica, presentaron ductus arterioso persistente o sepsis tardía.

El análisis estadístico se realizó con el paquete PASW Statistics 18.0.

Resultados

Se revisó la historia clínica de 125 RN de madres con preeclampsia ingresados en la unidad de neonatología en el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2011. Un total de 59 gestantes recibieron SO_4Mg antenatal para prevenir las crisis convulsivas. El régimen de tratamiento fue el siguiente:

TABLA 1

Variables con diferencias estadísticamente significativas entre las embarazadas con preeclampsia y sus recién nacidos, con y sin sulfato de magnesio prenatal

| | Con magnesio (n= 59) | Sin magnesio (n= 66) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Edad gestacional (sem) | 39,2 \pm 0,3 | 34,9 \pm 0,2 |
| Peso al nacimiento (g) | 1.588 \pm 0,5 | 1.913 \pm 0,6 |
| Presión arterial materna (mmHg) | 170 \pm 16 | 162 \pm 12 |

Variables expresadas como media \pm desviación estándar.
Prueba de la t de Student ($p < 0,001$).

1. Dosis de mantenimiento: 1 g/h hasta 24 horas y 0,5 g/h en las siguientes 24 horas o hasta que se produjera el parto.
2. No recibieron nueva dosis en caso de no finalizar la gestación.

La media de edad (\pm desviación estándar) del grupo de 59 gestantes que recibieron tratamiento fue de 31,1 \pm 4,7 años. En el grupo no tratado fue de 32,1 \pm 4,8, sin diferencias significativas. La PAS fue significativamente superior ($p < 0,01$) en el grupo de gestantes tratadas (170,8 \pm 16,9 mmHg) que en el grupo no tratado (162,4 \pm 12,8 mmHg).

En el grupo que recibió tratamiento, la media de EG fue de 32,9 \pm 2,8 semanas y el peso al nacimiento de 1.588 \pm 170 g. En el grupo que no recibió tratamiento antenatal la media de EG fue de 34,9 \pm 2,8 semanas y el peso al nacimiento de 1.913 \pm 162 g (tabla 1).

La vía de parto fue la cesárea urgente en el 79,8% de las gestantes tratadas y en el 93,8% de las gestantes no tratadas.

El pH medio arterial en sangre de cordón fue similar en los dos grupos (7,2 \pm 0,1). La puntuación media del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos fue de 7,5 y 8,9 en el grupo de RN con magnesio antenatal, y de 7,6 y 9,1 en el grupo de RN sin tratamiento antenatal ($p = 0,69$ y $p = 0,37$, respectivamente).

En el análisis del subgrupo con un peso al nacimiento < 1.500 g y/o 34 semanas de EG se encontraron 51 RN (40,8%). De este subgrupo, el 13,7% presentó al alta una ecografía cerebral patológica, un 15,7% tuvo un ductus arterioso persistente y el 41,2% precisó ventilación mecánica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de ductus o la necesidad de ventilación mecánica en el subgrupo de RN con ecografía cerebral patológica al alta, pero sí hubo más incidencia de sepsis tardía en estos pacientes.

Del total de 51 RN con un peso < 1.500 g y/o 34 semanas de EG, 26 recibieron magnesio prenatal con intención antihipertensiva (50,9%). En este subgrupo de RN, la media de peso fue de 1.095 \pm 193 g en los que recibieron tratamiento, frente a 1.343 \pm 300 g en los no tratados, con diferencias significativas ($p < 0,001$). La EG media también fue significativamente menor

($p < 0,002$): $30 \pm 2,3$ semanas en los tratados frente a $32 \pm 2,3$ semanas en los no tratados (tabla 2). No hubo diferencias significativas en el test de Apgar a los 5 minutos ni en el pH en sangre de cordón.

A los 125 niños ingresados se les realizó una ecografía cerebral como prueba de imagen al ingreso, durante su estancia y al alta. En 5 RN se detectaron hallazgos de significado patológico (1 con HIV de grado I, 2 con HIV de grado II, 1 con HIV de grado II/III y 1 con hidrocefalia posmeningitis). No recibieron SO_4Mg prenatal 4 de los 5 RN con ecografía patológica. El paciente con ecografía cerebral patológica que recibió SO_4Mg prenatal tuvo una hidrocefalia posmeningitis.

No hubo diferencias respecto a la mortalidad infantil, ni se describieron efectos secundarios en gestantes tratadas ni en sus RN.

Discusión

En las últimas décadas se ha conseguido una disminución de la tasa de mortalidad asociada a la prematuridad, pero la morbilidad neurológica de los RN supervivientes sigue siendo un reto importante.

Según la evidencia disponible, el SO_4Mg como agente neuroprotector antenatal reduce el riesgo de padecer secuelas neurológicas graves en el RN¹². Se han presentado diferentes guías de actuación en países como Canadá, Estados Unidos o Australia¹³, pero a pesar de los resultados a favor del uso de magnesio antenatal, falta evidencia respecto a la EG límite máxima para iniciar el tratamiento con intención neuroprotectora¹⁴. En mayo de 2011, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense¹⁵ concluyó, en un comité de expertos, que la EG de corte para administrar magnesio antenatal era de $31 + 6$ semanas con riesgo de parto inminente. En nuestra serie de pacientes, la EG media en hijos de madres con preeclampsia que precisaron ingreso en la unidad neonatal fue ≤ 34 semanas, y nuestros resultados hacen referencia a este punto de corte.

Reeves et al.¹¹ publicaron en 2011 una propuesta de protocolo para el uso de SO_4Mg con intención neuroprotectora. A pesar de que en nuestra revisión el magnesio se administró de forma prenatal con intención antihipertensiva, dado que no estaba establecido el protocolo de magnesio como neuroprotector, también encontramos una menor incidencia de anomalías en la ultrasonografía cerebral al alta de los niños que recibieron tratamiento antenatal. Los dos grupos son comparables y homogéneos respecto a los factores que pueden modificar el pronóstico neurológico a corto y largo plazo, como presencia de sepsis, necesidad de oxígeno y persistencia de ductus arterioso. La mayor incidencia de sepsis en el grupo de RN con ecografía cerebral patológica al alta se explica por la liberación de citoquinas proinflamatorias tras la activación de la cascada inflamatoria, tal y como describieron anteriormente Nelson y Ellenberg¹⁶, y más tarde Yoon et al.¹⁷, que demostraron que el riesgo de PC se triplicaba en los RN con corioamnionitis mater-

TABLA 2

Resultados del análisis del subgrupo de hijos de madres con preeclampsia que ingresaron en el servicio de neonatología con un peso < 1.500 g y/o < 34 semanas de edad gestacional

| | Magnesio | Media \pm DE | p |
|---------------------------|----------|--------------------|-------------|
| Peso (mg) | Sí | 1.095,5 \pm 193 | $< 0,001^*$ |
| | No | 1.343,08 \pm 300 | |
| Edad gestacional (sem) | Sí | 30 \pm 2,3 | $< 0,002^*$ |
| | No | 32 \pm 2,3 | |
| Test de Apgar a los 5 min | Sí | 8,3 \pm 1,1 | $< 0,3$ |
| | No | 8,6 \pm 1,3 | |
| pH en sangre de cordón | Sí | 7,2 \pm 0,09 | $< 0,5$ |
| | No | 7,2 \pm 0,07 | |

Prueba de la t de Student.

*Variables estadísticamente significativas.

DE: desviación estándar.

na. En contraposición, sí existen diferencias respecto al peso y la EG. Sin embargo, en nuestra revisión los RN del grupo de tratamiento prenatal son los que tienen menor peso (con una media superior a 1.500 g) y EG.

A diferencia de Mittendorf et al.¹⁸ y Marret et al.¹, en cuyos ensayos se administró una dosis de carga de SO_4Mg y mantenimiento, nosotros únicamente analizamos el efecto de una dosis de mantenimiento de 1 g/h, al igual que Crowther et al.¹⁹, y encontramos en dos grupos comparables por edad, sexo y patología mejores resultados en la ecografía cerebral realizada a los RN que recibieron magnesio antenatal. Por otro lado, no se describió la exploración neurológica a los 18 meses de vida.

Conde Agudelo y Romero⁹ no constataron una mayor necesidad de cesárea como vía de parto en las madres que recibieron magnesio con intención neuroprotectora. En la misma línea, tampoco nosotros encontramos diferencias significativas en la vía de parto entre ambos grupos, si bien es verdad que la forma de parto más frecuente fue la cesárea.

Los efectos adversos asociados a la administración de SO_4Mg son generalmente leves, como sudor, náuseas, cefalea o hipotensión leve. La administración de SO_4Mg en dosis elevadas puede provocar depresión cardiorrespiratoria, edema pulmonar y necesidad de ventilación mecánica. Al igual que Doyle⁵, tampoco nosotros encontramos efectos adversos graves atribuibles al magnesio en las gestantes ni en sus RN.

Conclusiones

El SO_4Mg es un fármaco conocido desde hace décadas por los obstetras en la preeclampsia y la eclampsia, su coste es bajo, se tiene experiencia sobre su manejo y se han establecido sus posibles efectos adversos.

Los resultados de este estudio son limitados, dado que se trata de un ensayo descriptivo y retrospectivo, en el que el magnesio no se administró con intención neuroprotectora, sino como tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, dado que es un medicamento seguro tanto para las gestantes como para los RN, debería considerarse su administración prenatal desde la viabilidad del feto hasta las 34 semanas de EG.

El uso de SO_4Mg no comporta más complicaciones para la madre ni para el RN. Tampoco favorece un incremento en la incidencia de cesáreas.

Aún son necesarios más estudios para establecer la pauta de tratamiento, la dosis óptima de carga/mantenimiento, la duración del mismo y la necesidad o no de realizar nuevos ciclos de tratamiento en caso de que no se produzca el parto. ■■■

Bibliografía

1. Marret S, Doyle L, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonat Med.* 2007; 12: 311-317.
2. Heyborne K, Bowes W. The use of antenatal magnesium sulfate for neuroprotection for infants born prematurely. *Med Rep.* 2010; 2: 78.
3. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden (X). Prevalence and origin in the birth year period 1999-2002. *Acta Paediatr.* 2010; 99(9): 1.337-1.343.
4. 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: 70-76.
5. Doyle L. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin.* 2012; 24: 154-159.
6. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995; 95: 263-269.
7. Constantine MM, Weiner SJ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Networks. Effect of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 354-364.
8. Magpie Trial Follow Up Collaborative Group. The Magpie trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for preeclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2009; 117: 300-309.
9. 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.
10. ACOG Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal Fetal Medicine Committee opinion N.º 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 669-671.
11. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 202 e1-4.
12. Bowes W. The use of antenatal magnesium sulfate for neuroprotection for infants born prematurely. *Med Rep.* 2010; 2: 78.
13. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynecol Can.* 2011; 33: 516-529.
14. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Daddszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *JOGC.* 2001; 516-529.
15. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Daddszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33: 516-529.
16. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs predictors of cerebral palsy. *Pediatrics.* 1979; 64: 225-232.
17. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at three years of age. *Am J Obst Gynecol.* 2000; 182: 675-681.
18. 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: 1.111-1.118.
19. 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: 2.669-2.676.