

NEUROPROTECCION FETAL EN PARTO PRETERMINO INMINENTE

Recomendaciones de utilización del Sulfato de Magnesio

2014

Autores: Prof Dr Eduardo Valenti* – Dra Ingrid Di Marco**

*Jefe de Depto Tocoginecología HMIRS - Prof Titular Cátedra de Obstetricia- Facultad de Medicina.UBA

** Jefa de División Obstetricia HMIRS

La presente recomendación es un documento anexo de:

“GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO”

Latterra C, Susacasa S, Di Marco I, Valenti E. 2011

Disponible en: www.sarda.org.ar

Introducción:

La Parálisis Cerebral (PC) es una grave complicación del nacimiento pretérmino, con secuelas invalidantes que impacta a lo largo de toda la vida de ese niño, pero también en su familia, en los sistemas de salud y en la sociedad.

Cuanto más baja es la edad gestacional al nacimiento, mayor es la presentación de la PC. El progreso constante de la Neonatología ha posibilitado una elevada supervivencia en neonatos de muy bajo peso y con ello mayor incidencia de niños con secuelas como parálisis cerebral.

Afortunadamente, gracias a las investigaciones científicas de años recientes, se ha establecido que el riesgo de desarrollar una PC en los nacidos prematuramente puede disminuirse mediante la administración antenatal de Sulfato de Magnesio (SM), administrado a la madre en las 4 a 12 horas previas a un nacimiento pretérmino.

Frente a la evidencia científica de su beneficio para la neuroprotección de los niños prematuros, la recomendación del uso de SM se ha llevado a la práctica en numerosos países y la utilización en maternidades de nuestro país está comenzando a implementarse, por lo que estamos en condiciones de recomendar su uso en embarazadas con edad gestacional menor a 32 semanas que presenten situaciones de parto inminente.

El parto pretérmino y el bajo peso al nacer (menor a 1500 gramos) poseen los más altos índices de riesgo de PC.

Se estima que el riesgo de desarrollar PC es 60 veces más alto en neonatos menores de 28 semanas comparado con los recién nacidos (RN) de término.

Los daños hallados con mayor frecuencia son:

- lesión de la sustancia blanca
- hemorragia intraventricular
- leucomalasia periventricular
- aumento de densidad intraparenquimatosa

Esto está **directamente** relacionado con el grado de inmadurez cerebral e **inversamente** asociado con la edad gestacional al nacer.

El número necesario de mujeres a tratar para evitar una parálisis cerebral en sus hijos es de alrededor de 50 pacientes.

Objetivo de la Recomendación:

El objetivo principal del tratamiento con SM es *la prevención del daño neuronal que conduce a la PC* y lograr disminuir su incidencia.

Mecanismo de acción del SM en el sistema nervioso fetal:

- a) Estabilidad hemodinámica: Reduce la vasoconstricción en las arterias cerebrales y la **mejoría de la perfusión cerebral** en el recién nacido (RN) pretérmino.
- b) Prevención de la lesión excitatoria y de la estabilización neuronal: Evita el edema citotóxico causado por la alteración de la bomba iónica e impide el ingreso masivo de Calcio a las neuronas y que los neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, sean liberados, con lo cual brinda protección al daño excitatorio y **mejora la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica** después de una lesión hipóxico-isquémica.
- c) Propiedades antioxidantes: Reduce el daño celular producido en condiciones de hipoxia-isquemia que produce la acumulación de los radicales libres de O² en la membrana celular neuronal.
- d) Propiedades antiinflamatorias: Los mediadores inflamatorios interleuquina 1 beta y FNT alfa están aumentados entre 1 y 4 horas después del daño hipóxico-isquémico. Estas citoquinas contribuyen a la citotoxicidad, aumentando la síntesis del NO, ciclooxigenasa, liberación de radicales libres y producción de aminoácidos excitatorios en las células gliales. El SM disminuye el nivel de estas citoquinas y se demostró en animales **prevención del daño neuronal en parto pretérmino inducido** por inflamación

Parto inminente: Definición

Alta probabilidad de parto, debido a una o a ambas condiciones siguientes:

- Trabajo de Parto activo con dilatación cervical ≥ 4 cm, con o sin rotura prematura de membranas o
- Nacimiento pretérmino programado por indicación fetal y/o materna.

Recomendaciones para la administración de SM en parto pretérmino inminente

Estas recomendaciones surgen de la revisión de diferentes guías internacionales relacionadas con el tema.

- 1) Debe realizarse en todas las embarazadas en riesgo de parto pretérmino inminente espontáneo o por indicación obstétrica y/o médica (Nivel de Evidencia Ia, Recomendación A).
- 2) Su uso como neuroprotector debería considerarse desde la viabilidad (24 semanas) hasta las 31.6 semanas de edad gestacional (Nivel de Evidencia Ib, Recomendación B).
- 3) Si se ha iniciado el tratamiento con SM para la neuroprotección fetal, la tocólisis debe ser discontinuada (Nivel de Evidencia IV, Recomendación A).

- 4) Se debe discontinuar la administración de SM como neuroprotector fetal si el riesgo de parto pretérmino deja de ser inminente o se han administrado más de 12 horas de tratamiento (Nivel de Evidencia Ib, Recomendación B).
- 5) En caso de nacimientos pretérminos electivos, el tratamiento con SM debe iniciarse idealmente dentro de las 4 horas previas al nacimiento (Nivel de Evidencia Ic, Recomendación B).
- 6) No hay suficiente evidencia que respalde la administración de ciclos repetidos de SM antenatal como neuroprotector fetal (Nivel de Evidencia IV, Recomendación C).
- 7) No se debe demorar el nacimiento a fin de administrar SM como neuroprotector fetal si existe indicación de interrupción de la gestación debido a una emergencia obstétrica o en caso de que haya indicación materna ó fetal de finalización urgente (Nivel de Evidencia IV, Recomendación A).
- 8) Cuando se administra SM como neuroprotector fetal, los profesionales deben utilizar los protocolos existentes para el monitoreo de las mujeres que lo reciben para la preeclampsia/eclampsia (Nivel de Evidencia IV, Recomendación A).
- 9) Dado que el SM tiene la potencialidad de alterar la evaluación neurológica del neonato, causando hipotonía o apnea, los profesionales a cargo del neonato deben estar alertados de este efecto adverso de la droga (Nivel de Evidencia IV, Recomendación C).

Criterios para administrar Sulfato de Magnesio como neuroprotector:

En todos los casos se indicará en parto pretérmino inminente, o sea que el nacimiento se va a producir en menos de 12 horas.

- Trabajo de Parto activo con ≥ 4 cm de dilatación cervical, con membranas íntegras o con Rotura prematura de membranas
- Nacimiento prematuro programado por indicación fetal y/o materna

Si no cumple con los criterios arriba mencionados no está indicado administrar Sulfato de Magnesio para neuroprotección.

Forma de administración:

La dosis de ataque recomendada en los esquemas internacionales es de 4 a 6g. En Argentina la disponibilidad actual de la fórmula farmacéutica permite alcanzar la dosis de la siguiente manera:

Dosis de ataque: 5g IV en bolo lento, (4 ampollas de 5 ml o 2 ampollas de 10 ml al 25% en 100 cc de sol. dextrosa al 5%, a pasar en 30 minutos).

Dosis de mantenimiento: 1g/hr hasta el nacimiento. Administrar con un goteo de 20 g de sulfato de magnesio (16 ampollas de 5 ml u 8 ampollas de 10 ml al 25%) en 500cc sol. dextrosa al 5%, a 7 gotas por minuto).

De ser posible, por razones de seguridad, se recomienda uso de bomba de infusión continua, a 21 microgotas por minuto (1 gramo/ hora)

Tener en cuenta:

- En caso de Cesárea Programada comenzar la administración (idealmente) 4 horas antes de la intervención.
- Monitorizar signos vitales según el protocolo de preeclampsia existente: control horario de reflejos rotulianos, frecuencia cardíaca (no menor de 60 por minuto), frecuencia respiratoria (no menor a 16 por minuto) y diuresis (no menos de 100 cc en 2 hs).
- Monitorización continua o intermitente de la frecuencia cardíaca fetal.
- Administrar 1ra dosis de glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal (si no se han administrado antes)
- La duración del tratamiento es hasta el nacimiento o hasta completar 12 hs de infusión IV (Nivel de Evidencia Ia, Recomendación A).

Comienzo y finalización del tratamiento:

No se cuenta aún con fuerte evidencia respecto a cuál es el límite inferior de la edad gestacional para indicar su uso. Se considera que su acción beneficiosa podría desarrollarse también en fetos menores a las 28 semanas, por lo que se estableció un consenso de administrarlo desde la viabilidad fetal (24 semanas) hasta las 31.6 semanas. Tampoco es bien conocido si el efecto del SM varía en edades gestacionales diferentes.

Neuroprotección fetal en Embarazo Múltiple:

- * No se dispone de información adecuada que demuestre específicamente el beneficio del uso de SM en gestaciones múltiples
- * Sin embargo, debido al claro beneficio atribuible al SM en embarazos únicos, se recomienda su uso *en iguales indicaciones, dosis y esquemas*, si presentan riesgo de parto inminente espontáneo o finalización electiva, entre las 24 y 31.6 semanas

Efectos adversos del SM:

- Maternos: Disminución o abolición de reflejos osteotendinosos, tuforadas, hipotensión, depresión respiratoria que puede llegar al paro respiratorio, bloqueo auriculo-ventricular, bradicardia, paro cardíaco.
- Fetales: Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal a corto plazo en el registro cardiotocográfico, sin relevancia clínica. No se asoció a depresión farmacológica del neonato ni con modificaciones del puntaje de Apgar.

Monitoreo clínico de la paciente con sulfato de magnesio:

El tratamiento debe garantizar los siguientes parámetros:

- Reflejo rotuliano presente
- Frecuencia respiratoria mayor a 16 respiraciones / minuto
- Frecuencia cardíaca mayor a 60 latidos /minuto
- Diuresis mayor a 100 ml en 2 horas
- Monitoreo electrónico de FCF en forma continua o intermitente

Contraindicaciones para la administración de SM

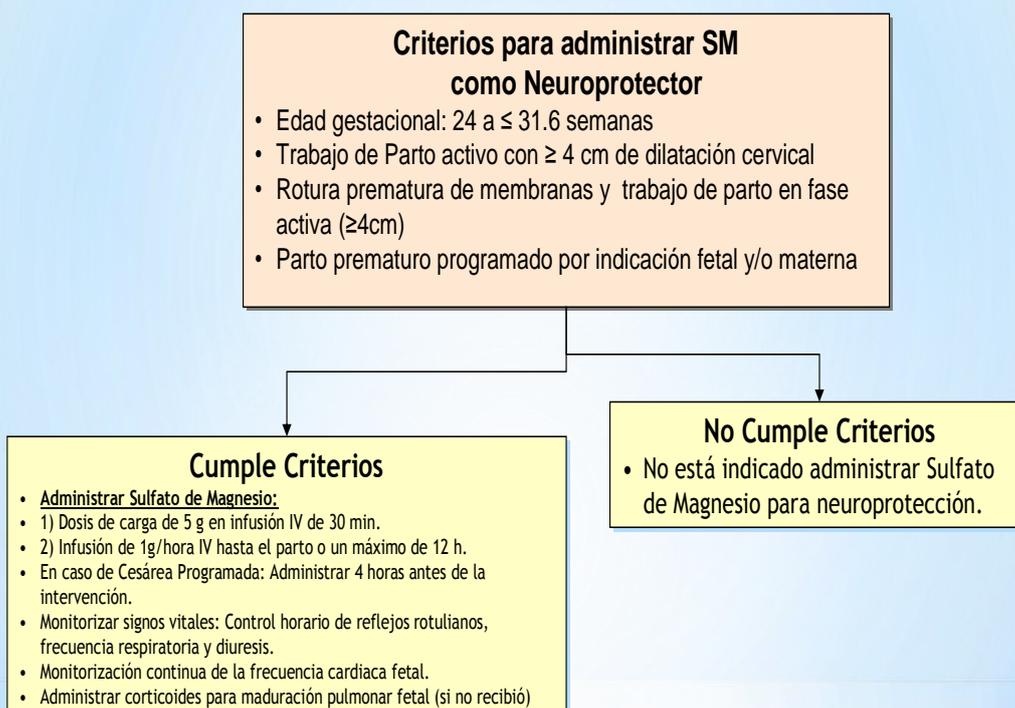
- Miastenia Gravis
- Bloqueo auriculo-ventricular
- Insuficiencia renal (oligoanuria)

Intoxicación por Sulfato de Magnesio

Ante sospecha clínica de intoxicación (abolición de reflejos tendinosos, disminución de la frecuencia respiratoria, depresión respiratoria, paro respiratorio, bradicardia o paro cardíaco):

- administre 1g iv lento (1 ampolla) de gluconato de calcio (antídoto)
- administre oxígeno a 4 l/min por catéter nasal o 10 l/min por máscara, colocar oximetría de pulso y en casos más severos, proceder a la intubación endotraqueal y asistencia respiratoria mecánica.

Algoritmo: Uso de Sulfato de Magnesio para Neuroprotección fetal ante riesgo de Nacimiento Prematuro Inminente



Observaciones Clínicas

- Debe **suspenderse** la Tocolisis antes de la administración de SM para neuroprotección.
- El SM puede ser administrado inmediatamente luego de suspendido el tocolítico
- En caso de **emergencia para la finalización por causa materna y/o fetal**, el parto NO debería ser retrasado para administrar SM,
- NO es necesario monitorizar los niveles de Magnesio en suero

Bibliografía

1. Lex W Doyle, Caroline A Crowther, Philippa Middleton, Stephane Marret, Dwight Rouse. Sulfato de Mg en mujeres en riesgo de parto prematuro para la neuroprotección del feto (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD004661. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. No. 258, May 2011. SOGC Clinical Practice Guideline. Disponible al 30/04/2013 en: <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui258CPG1106E.pdf>
3. Cahill AG, Odibo AO, Stout MJ, et al. Magnesium sulfate therapy for the prevention of cerebral palsy in preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:542.e1-7.
4. Maged MC and Drever N. Antenatal exposure to Magnesium Sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 38: 351-66.
5. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
6. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, 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.
7. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669-76.
8. 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.
9. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al, PREMAG Trial Group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
10. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al, Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
11. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, et al, PREMAG Trial Group. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88 [in French]
12. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
13. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
14. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1327-33.
15. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
16. 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.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar;115(3):669-71. PubMed PMID: 20177305.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Scientific Advisory Committee Opinion Paper 29. Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth. August 2011. Disponible al 30/04/2013 en: http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SIP_No_29.pdf
19. Lumbiganon P. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus: RHL commentary (last revised: 1 July 2009). *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization. Disponible al 30/04/2013 en: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/preterm_birth/cd004661_lumbiganon_p_com/en/
20. 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 al 30/04/2013 en: www.adelaide.edu.au/arch
21. Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The relationship between magnesium sulphate therapy and fetal heart variability. *Obstet. Gynecol.* 1994, 83(6):967-970.
22. FDA. Magnesium Sulfate: Drug Safety Communication - Recommendation Against Prolonged Use in Pre-term Labor. Disponible al 17/07/2013 en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm354603.htm#UbeuWtpd2zs.gmail>