

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

---

---

"EVALUACION DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES  
PREMATUROS CON ANTECEDENTES DE USO ANTENATAL DE  
SULFATO DE MAGNESIO COMO NEUROPROTECTOR"

N° DE REGISTRO: 048.2015

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN: NEONATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA VACA LABASTIDA OTERO

ASESOR DE TESIS: DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES

DRA. EDITH GONZALES MORA

MÉXICO, D.F

FEBRERO DE 2015.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION

---

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS.

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del CMN 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E

---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTÍZ.

Profesor titular del Curso de Neonatología del CMN 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E

---

DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES

Asesor de Tesis

---

DRA. ADRIANA VACA LABASTIDA OTERO

Médico Residente de la Especialidad de Neonatología del CMN 20 de Noviembre  
I.S.S.S.T.E

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Salvador y Mary con todo cariño por todos sus sacrificios, enseñanzas, comprensión y esfuerzos, ayudándome a siempre lograr mis metas y objetivos propuestos. A mi hermano que siempre me ha impulsado con su ejemplo, tenacidad y constancia, a nunca darme por vencida.

A mí esposo Rodrigo que me ha apoyado incondicionalmente, que siempre me ha brindado su comprensión y sobre todo amor, ayudándome a superar los obstáculos que durante todo el proceso se presentaron y así convertir mi sueño en realidad.

A toda mi familia que me ha acompañado incondicionalmente a lo largo del camino, brindándome la fuerza necesaria para continuar.

Agradezco infinitamente, a todos mis profesores, en especial a la Dra. Cristina Aguilar Quiñones y al Dr. Manuel Cázarez Ortiz, quienes siempre me alentaron y guiaron con paciencia y dedicación para lograr mis metas a corto plazo; brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y así culminar un proceso más de mi vida profesional.

A mis amigas que me han acompañado durante el camino de esta especialidad, que en todo momento supieron escucharme y comprender mis demandas.

## INDICE

RESUMEN.....	5
SUMMARY.....	7
INTRODUCCION.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	13
CRITERIOS DE INCLUSION.....	13
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	20
ANEXOS.....	22

## RESUMEN

### OBJETIVO

Inferir la efectividad del sulfato de magnesio, administrado como neuroprotector fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas, y así prevenir parálisis cerebral.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, con una muestra de 36 paciente prematuros entre las 28 y 34 SDG, nacidos en el Hospital 20 de Noviembre en el período de enero del 2011 a diciembre del 2012, quienes cuentan con el antecedente antenatal de haber recibido sulfato de magnesio como neuroprotección ante la inminencia de un parto prematuro y permanecieron en seguimiento de control longitudinal por un mínimo de 2 años. Se reportaron los resultados del índice mental y psicomotriz de la escala de neurodesarrollo Bayley con varias variables tales como comorbilidad de la población en estudio, patologías maternas presentes durante la gestación y número de dosis de sulfato de magnesio previo al nacimiento. Las variables fueron sometidas a pruebas de hipótesis con Chi cuadrada y correlación de Pearson, y los resultados se muestran mediante gráficas obtenidas con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

### RESULTADOS

Se estudiaron 36 pacientes con antecedente de prematurez de  $\leq 34$  SDG, a quienes se les aplicó Sulfato de Magnesio de forma prenatal como neuroprotector, con una media de 32.2 SDG. Para el peso al nacimiento se obtuvo una media de 1.677gr, con una desviación estándar de  $\pm 469.8$ . Estos pacientes fueron vigilados en la consulta de Control Longitudinal por al menos 2 años, con la escala de valoración de Bayley para poder identificar a los pacientes con alteraciones en el desarrollo (Parálisis Cerebral Infantil). Al analizar las comorbilidades presentes en estos pacientes encontramos como las más significativas en el neurodesarrollo la presencia de hemorragia intraventricular, crisis convulsivas para ambas escalas; persistencia de conducto arterioso con alteraciones en el área mental; y apnea y sepsis para el área psicomotriz. Así mismo se correlacionó la patología materna durante el embarazo, observando que los pacientes hijos de madre con diabetes gestacional tienen alteraciones en el desarrollo psicomotor. Nuestros resultados no tienen un porcentaje de

protección significativo ya que el 42% de nuestra población tenía el desarrollo mental normal y un 58% bajo; y el 47% un desarrollo psicomotor normal y 53% bajo. ☒

Al analizar el impacto del sulfato de magnesio como neuroprotector se concluyó que sólo el 42% de la población tuvo un desarrollo mental normal y que sólo el 47% tuvo un desarrollo psicomotriz normal.

## CONCLUSIONES

El análisis estadístico de nuestro estudio, no demuestra de una manera contundente, una mejoría en los índices del neurodesarrollo en los pacientes con antecedente de aplicación antenatal de sulfato de magnesio.

En nuestro estudio únicamente se observó el comportamiento de los pacientes tratados con sulfato de magnesio, sin embargo existe un grupo al cual, por patologías maternas, o por riesgo de nacimiento antes de 6 hrs, no reciben el manejo neuroprotector, por lo que pueden clasificarse como grupo control; por lo que proponemos se realicen otro estudio con dicho grupo control.

**PALABRAS CLAVE:** Prematurez, Sulfato de Magnesio, Neurodesarrollo.

**ABREVIATURAS:** Semanas de Gestación (SDG), Parálisis Cerebral Infantil (PCI), Hemorragia Intraventricular (HIV), Hiperbilirrubinemia (HB), Persistencia de Conducto Arterioso (PCA).

## SUMMARY

### OBJECTIVES

To infer the effectiveness of magnesium sulfate, administered as fetal neuroprotector in women at risk of preterm labor before 34 weeks, and so prevent cerebral palsy.

### MATERIAL AND METHODS

This is an descriptive and retrospective study with a sample of 36 preterm infants between 28 and 34 weeks of gestation, born in Hospital "20 de November" in the period from January 2011 to December 2012, who have the antenatal history of having received magnesium sulfate as neuroprotection before the imminence of premature birth and continue in observation for at list 2 years. The results of the Bayley scale (mental and psychomotor indices neurodevelopmental) were reported and compare with several variables such as comorbidity of the study population, maternal diseases encountered during pregnancy and number of these patients received doses of magnesium sulphate before birth. All information is described with chi square, Pearson correlation and graphic performed with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) program in order to meet its statistical value.

### RESULTS

36 patients were observed, they had a history of prematurity of 34 SDG or less, and applied Magnesium sulfate as a neuroprotective prenatally, with an average of 32.2 SDG. For birth weight average 1.677gr was obtained. These patients were monitored in the consultation of Longitudinal Control for at least two years, with Bayley rating scale to identify patients with developmental disorders (Cerebral Palsy Child). No difference was observed in terms

of gender (50% female and 50% male), in weight 75% of our patients had adequate weight; and 89% were above the 30 SDG. He became known comorbidities present in these patients obtaining as the most significant neurodevelopmental, the presence of intraventricular hemorrhage and seizures for both scales; PCA with altered mental area; and apnea and sepsis for psychomotor area. Similarly breast pathology during pregnancy correlated noting that patients, sons of mother with gestational diabetes had abnormal psychomotor development. These data do not have a significant percentage of protection, since 42% of our population had normal mental development and 58% lower; and 47% normal psychomotor development and 53% low.

## CONCLUSIONS

The statistical analysis of our study does not show an improved neurodevelopmental index in patients with a history of antenatal magnesium sulfate application.

In our study we observe only the behavior of patients treated with magnesium sulfate, however there is groups which, by maternal pathologies or risk of birth in the next 6 hrs, don't receive the neuroprotective management, so they can be classified as control group; we propose that another study with control group was made.

KEYWORDS: Prematurity, magnesium sulfate, neurodevelopmental.

ABBREVIATIONS: Weeks Gestation (SDG), Cerebral Palsy (CP), Intraventricular hemorrhage (IVH), Hyperbilirubinemia (HB), Persistent Ductus Arteriosus (PCA).

## INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos pretérmino menores de 37 semanas de gestación tienen un alto riesgo de mortalidad durante las primeras 3 semanas de vida. Mientras la supervivencia de los recién nacidos pretérmino aumenta, estos sobrevivientes tienen alto riesgo de presentar compromiso neurológico, incluyendo parálisis cerebral infantil (PCI), disfunción cognitiva y alteraciones sensitivas (1,3).

La prematuridad y el peso extremadamente bajos son los principales factores de riesgo para parálisis cerebral, siendo responsables del 17 al 32% del total de casos reportados (1, 2,3). La asociación de prematurez como causa de PCI se debe a una interrupción de la maduración cerebral normal que aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) y lesión por hipoxia de la sustancia blanca (Leucomalacia Periventricular) (PVL) (2,3).

El riesgo aumenta proporcionalmente al disminuir la edad gestacional (10% a las 28, 6% a las 29 y 1,4% a las 34 semanas) (1,3).

La PCI es la causa más frecuente de discapacidad crónica en la infancia con una prevalencia de aproximadamente 2-3 por 1000 nacidos vivos. Incluye diferentes enfermedades o condiciones que pueden aparecer en cualquier momento del desarrollo del sistema nervioso central; involucra alteraciones en la posición, el movimiento o ambas, y una alteración motora que es permanente pero que puede cambiar con el paso del tiempo. La parálisis cerebral fue definida como presencia de 2 o más características como: retraso en >30% del desarrollo motor grueso con alteraciones en el tono muscular y presencia de alteraciones severas en reflejos y movimientos. Es una condición de discapacidad crónica, no progresiva del sistema nervioso central con repercusiones socioeconómicas y personales muy graves (17,18). El diagnóstico se realiza cuando estos trastornos se presentan durante los 2 o 3 años de edad.

Para reducir estos efectos de la parálisis cerebral en nacimientos de pacientes muy prematuros, los esfuerzos se deben dirigir a la prevención primaria.

#### SULFATO DE MAGNESIO COMO NEUROPROTECTOR

Dentro de los resultados del tratamiento con sulfato de magnesio como neuroprotector se ha evidenciado una disminución significativa en la tasa de disfunción motora gruesa sustancial a dos años y en la tasa compuesta de mortalidad y disfunción motora gruesa sustancial (7).

Se ha reportado una reducción del riesgo de parálisis cerebral en un 32% con la aplicación del sulfato de magnesio como neuroprotector (1). La asociación de la aplicación de sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de parto prematuro y la disminución del riesgo de hemorragia intraventricular fue descrita por Kuban y colaboradores (3). Se asoció con una reducción del riesgo de HIV, del 18.9% al 4.4% en los neonatos nacidos con un peso al nacer de menos de 1500 g. Posteriormente Nelson y Gredel describieron la disminución en la frecuencia de PCI en recién nacidos de peso menor a 1500 gr al nacimiento, hijos de madres tratadas con sulfato de magnesio (2,4,5).

#### MECANISMO DE ACCION DEL SULFATO DE MG

El sulfato de magnesio en los humanos es esencial para procesos celulares tales como glicolisis, fosforilación oxidativa, síntesis de proteínas, agregación de ADN Y RNA, y mantenimiento de la integridad de la membrana.

Se conocen los siguientes mecanismos:

**ESTABILIDAD HEMODINAMICA:** el sulfato de magnesio ha mostrado efectos benéficos sobre la estabilización de la presión sanguínea durante los primeros dos días de vida extrauterina, produce disminución de la vasoconstricción de las arterias cerebrales y restablecimiento de la perfusión cerebral en neonatos prematuros (9).

**ESTABILIZACION NEURONAL Y PREVENCION DE LA LESION EXITATORIA:** bloquea el incremento de sodio secundario a neurotransmisores excitadores como el glutamato y estabilizando la membrana celular previniendo la despolarización persistente a causa del fallo de la bomba de Na-K en modelos animales, es decir, restaura la permeabilidad de la barrera hematoencefálica tras un daño isquémico. El cerebro fetal y del recién nacido parecen ser más sensibles al daño por glutamato (10).

PROPIEDADES ANTIOXIDANTES: En la lesión isquémica aumenta el calcio intracelular que motiva una cascada de reacciones que conducen a la producción de óxido nítrico, un radical libre de efectos citotóxicos. En modelos animales se ha comprobado que el Sulfato de magnesio reduce este tipo de reacción por medio de una inhibición dependiente de voltaje no competitivo del receptor N-metil-D- aspartato, (11).

PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS: Tras el insulto isquémico se liberan citoquinas en las primeras horas (interleucina-1 $\beta$ ; factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ) que conducen a la apoptosis celular. El Sulfato de magnesio ha demostrado en modelos animales reducir este efecto (12).

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Se ha reportado en algunos estudios que el uso prolongado de sulfato de magnesio se relaciona con el incremento del riesgo de muerte perinatal, sin embargo se han comparado a las pacientes que recibieron la dosis máxima con aquellas que recibieron la mínima dosis, sin encontrar diferencia significativa en cuanto a mortalidad perinatal (13).

En la madre se han reportado sensación de calor e hiperemia en el sitio de aplicación por su efecto vasodilatador. También hay efectos adversos que dependen de la dosis o velocidad de aplicación como náusea, vómito, palpitaciones y dolor de cabeza.

En el recién nacido actúa como bloqueador neuromuscular aboliendo reflejos tendinosos. Puede haber hipermagnesemia con hiporreflexia, succión débil o depresión respiratoria que requiere apoyo ventilatorio (13).

## CARACTERISTICAS MATERNAS PARA APLICACIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO

Las madres que son candidatas a la aplicación de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal son:

- embarazos de 23 a 34SDG
- amenaza de parto pretérmino, con cambios cervicales y alto riesgo de nacimiento en las siguientes 12 hrs
- ruptura de membranas prematura
- incompetencia cervical con alto riesgo de nacimiento en las siguientes 12 hrs

- indicaciones obstétricas de interrupción del embarazo a edad gestacional prematura que por su estabilidad pueden esperar el término de esquema de sulfato de magnesio.

Las causas por las que se excluyen a las pacientes como candidatas para la aplicación del esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal serían:

- malformaciones fetales incompatibles con la vida
- preeclampsia severa
- contraindicaciones para el sulfato de magnesio como Miastenia Gravis
- alteraciones pulmonares graves
- falla renal.

#### DOSIS DE IMPREGNACION Y MANTENIMIENTO

Impregnación: 4 a 6 g de sulfato de magnesio en infusión para 20 a 30 min.

Mantenimiento: 1 a 2 g/h durante 12 horas o hasta el nacimiento (lo que se cumpla primero).

Tratamiento de repetición: si el parto no se ha dado después de la suspensión de la infusión de sulfato de magnesio pero el riesgo de parto inminente continua latente: < 6 hrs reiniciar infusión a dosis de 1 a 2 g/h x 12 hrs; si el periodo sin sulfato de magnesio >6 hrs reimpregnar con 4 a 6 g y reiniciar dosis de mantenimiento.

Se debe asegurar dentro de lo posible que el parto sucederá en las siguientes 12 hrs de inicio del tratamiento para así evitar el tratamiento de repetición que incrementa al riesgo de efectos secundarios tanto en la madre como en el feto (13,14).

#### ESCALA DE EVALUACION DE NUERODESARROLLO "BAYLEY"

Consta de 3 partes (complementarias entre sí):

Escala Mental: evalúa la agudeza sensorio-perceptiva, la discriminación, y la capacidad de respuesta a estímulos; la adquisición temprana de la "constancia del objeto" y de la memoria, aprendizaje y capacidad de resolución de problemas; las vocalizaciones al comienzo de la comunicación verbal; y la capacidad temprana para generalizar y clasificar, base del pensamiento abstracto.

Escala Psicomotriz: proporciona una medida del grado de control del cuerpo, la coordinación de los músculos grandes y la habilidad manipulativa de manos y dedos. Va dirigida específicamente a los comportamientos que implican destreza y coordinación psicomotora, y no está relacionada con las funciones que por su naturaleza comúnmente se denominan “mentales” o “inteligentes”.

Para la evaluación de los pacientes se obtiene un índice el cual es una puntuación típica normalizada que tiene las mismas características numéricas que el conocido Coeficiente Intelectual.

Las distribuciones de las puntuaciones directas de cada nivel de edad se convierten en una escala de puntuaciones típicas normalizadas con media de 100 y desviación típica de 16, quedando el rango de normalidad de la prueba entre 85 y 116; todo puntaje igual o por debajo de 84 es considerado BAJO, y todo puntaje igual o por arriba de 117 es considerado ALTO. Los valores por debajo de 50 para la edad en estudio se extrapolan a la edad más próxima para el resultado más alto.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo; con un periodo de estudio de 23 meses (Enero 2011 a Diciembre 2012), con una muestra de 36 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; por ser una estadística descriptiva se realizaron proporciones, medidas de tendencia central y, frecuencia con utilización de gráficas para la presentación de los datos y análisis estadístico Chi cuadrada, correlación de Pearson y ANOVA. La información se capturó en base de datos electrónica (Excel 2003) y se convirtió en información numérica para su análisis estadístico con ayuda del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

### CRITERIOS DE INCLUSION

Se estudiaron pacientes prematuros con edad gestacional entre 28 y 34 semanas de gestación, nacidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; con aplicación de sulfato de magnesio en el periodo antenatal, y seguimiento en el servicio de consulta externa de control longitudinal por al menos 2 años.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no nacieron en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, pacientes con cardiopatías congénitas complejas, aquellos que presentaron algún evento de paro cardiorrespiratorio, reporte de Apgar bajo al nacimiento (menor de 3 a los 5 minutos o menor de 6 a los 10 min), u otras patologías que pudieran

ocasionar hipoxia severa, y pacientes que por alguna razón hubieran desertado de la consulta de control longitudinal durante el período de estudio.

Se realizó vigilancia en consulta de control longitudinal, con aplicación de la escala de evaluación de neurodesarrollo Bayley durante los 2 primeros años de vida, siendo evaluados a los 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20 y 24 meses de edad, tomando como parámetro para nuestros resultados únicamente el índice alcanzado a la edad de 2 años corregida.

Se describió cuáles fueron las patologías presentes en nuestra población durante su estancia intrahospitalaria (hiperbilirrubinemia, apnea, anemia, y persistencia de conducto arterioso, y se correlacionó el resultado de los índices mental y psicomotriz con estas comorbilidades.

Dentro de los antecedentes maternos que se incluyeron en el estudio tenemos en primer lugar el número de esquemas de sulfato de magnesio que recibieron previo al parto prematuro. Así mismo se describieron las patologías maternas durante la gestación, encontrando pacientes sin alguna patología agregada, con diabetes gestacional, hipertensión adquirida en el embarazo u otras (hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, epilepsia, malformación arteriovenosa y vasculitis), y se relacionó el resultado de los índices mental y psicomotriz con dichas patologías.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio se realizó de acuerdo a las normas de la declaración de Helsinki.

El estudio se considera sin riesgo, por lo que estrictamente no requiere de consentimiento informado; los investigadores se comprometen a proteger la privacidad del sujeto en investigación salvaguardando los datos personales; todo esto de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Título segundo, Artículo 16, 17, 23, publicado en el Diario Oficial el 6 de Enero de 1987.

## RESULTADOS

La población del estudio estuvo conformada por 36 pacientes con antecedente de prematuridad de 34 SDG o menos, con una media de 32.2 SDG, mínima de 28 SDG; a quienes se les aplicó Sulfato de Magnesio de forma prenatal como neuroprotector; sin diferencia de raza; en igual proporción para el sexo. Se cumplió un tiempo de vigilancia del neurodesarrollo de 2 años como mínimo para así poder obtener datos sugestivos de presencia o riesgo de parálisis cerebral infantil.

Se clasificó de igual manera el peso que habían presentado al momento del nacimiento con una media de 1.677gr, mínimo 789 y máximo de 2893 g. Como podemos observar hay un rango muy amplio entre los pacientes por lo que no son comparables del todo entre sí.

Ninguno de los pacientes en observación presentaron Apgar bajo (de 0 a 3 a los 5 minutos o menor de 6 a los 10 minutos), quedando como media al minuto de 7, a los 5 minutos de 8 (Gráfica 1).

Observamos que el 75% de los pacientes presentaron un peso adecuado para la edad gestacional, 22% peso bajo y 3% peso elevado (Gráfica 2). Nuestra población en su mayoría

estuvo conformada por 22 pacientes de entre 33 y 34 SDG siendo un porcentaje total de 61%, y solo 9 pacientes menores de 32 SDG con un 39% (Grafica 3), lo cual también presenta un rango muy amplio entre edad siendo de igual manera no comparables entre sí.

Al valorar el puntaje de los índices Mental y Psicomotriz, realizados en la evaluación del neurodesarrollo de consulta externa de control longitudinal, con la escala de Bayley, observamos lo siguiente:

- Índice Mental: 42% un desarrollo normal y 58% un desarrollo por debajo de la normalidad (Grafica 4).
- Índice Psicomotriz: 47% un desarrollo normal y 53% un desarrollo por debajo de la normalidad (Grafica 5).

A pesar de los porcentajes reportados anteriormente, podemos observar el comportamiento del índice tanto mental como psicomotriz de cada uno de los pacientes, según el punto de corte de normalidad (100 +-16), demostrando que en su mayoría, no caen por debajo de 10 puntos de la normalidad (Grafica 6 y 7).

Se realizó la correlación de Pearson de los índices mental y psicomotriz obteniendo un resultado de  $r = 0.5393$ , siendo estadísticamente significativo con  $p = 0.0007$  (Grafica 8), lo anterior indica la dependencia entre ambas variables, es decir, cuando el índice psicomotriz baja, el mental también desciende; y viceversa, cuando el psicomotriz incrementa el mental también.

Dentro de las comorbilidades asociadas en nuestro grupo de estudio, la más frecuente fue la Hiperbilirrubinemia (con cifras máximas de bilirrubinas totales entre 10 Y 14 mg/dl), la cual se presentó en el 72% de nuestros pacientes, seguida de Apenas y Sepsis en 33% cada una, Persistencia de Conducto Arterioso en 25%, Anemia 8%, y Crisis Convulsivas y Hemorragia Intraventricular en 3% respectivamente (Grafica 9).

Al relacionar dichas patologías con cada uno de los índices, se observó que los pacientes con persistencia de conducto arterioso, presentaron índice de desarrollo mental bajo, mientras que en el índice de desarrollo psicomotriz, 50% de ellos estaban en rangos normales y el restante 50% en rangos bajos. Ambos índices fueron bajos en aquellos pacientes cuyos diagnósticos fueron hemorragia intraventricular y crisis convulsivas. Por otro lado, aquellos con sepsis o apneas, presentaron índices de desarrollo mental normales e índices bajos en el desarrollo psicomotriz. En los pacientes con anemia e hiperbilirrubinemia no hubo diferencias en los índices, ya que ambos fueron normales en su mayoría (Graficas 10 Y 11). A pesar de estas diferencias en los índices de desarrollo no se

demostró una diferencia estadísticamente significativa al aplicar la prueba chi cuadrada = 4.52,  $p = 0.6059$ .

El desempeño promedio de estos índices con respecto a la comorbilidad evidencia la separación clínica entre los índices. Como lo demuestra el ANOVA, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los promedios respectivamente comparados, únicamente en la presencia de hemorragia intraventricular y crisis convulsivas (Gráfica 12). Para el índice mental,  $p > 0.9$  y para el índice psicomotriz,  $p > 0.09$ .

Al observar el número de dosis de sulfato de magnesio que recibieron nuestro pacientes, se encontró que 10 de ellos (28%), recibieron 1 esquema con una dosis de impregnación (4 g) y una de mantenimiento (1g/h), con un periodo de latencia de por lo menos 6 hrs; y los 26 pacientes restantes (72%) recibieron 1 dosis de impregnación, una dosis de mantenimiento y una dosis de reimpregnación. Al relacionar dicha variable con los índices de desarrollo mental y psicomotriz obtuvimos que los pacientes con un solo esquema de sulfato de magnesio no presentaron diferencia para el desarrollo mental, con un 50% índice mental normal y 50 % índice mental bajo; y para el índice psicomotriz 40% de ellos fueron normales y 60% reportaron un índice bajo; mientras que los paciente que recibieron 2 o más esquemas tuvieron mayor diferencia en el índice mental presentando normalidad el 61.5% y el 38.5% restante bajo; no habiendo diferencia para el índice psicomotriz con 50% normal y 50 % bajo.

Otra necesidad en nuestro estudio fue el conocer si la patología materna durante la gestación pudo o no haber influenciado en el resultado del sulfato de magnesio como neuroprotector. Las patologías maternas frecuentes fueron: hipertensión adquirida en el embarazo 31%, diabetes gestacional 28%, otras (hipotiroidismo, malformación arteriovenosa, placenta previa, lupus eritematoso sistémico, epilepsia, vasculitis) 8% y el otro 33% de las madres no presentaba ninguna enfermedad (Grafica 13).

De los 36 pacientes estudiados, 10 de ellos provenían de madres que desarrollaron diabetes gestacional, 11 hipertensión adquirida en el embarazo, 3 con otras patologías y 12 sin patología asociada.

Para el índice mental encontramos que 41% de la población tuvo desarrollo normal a pesar de las condiciones maternas y 59% índice bajo sin diferencias en cuanto a la patología materna (19% diabetes gestacional, 19% hipertensión asociada al embarazo y 19% de madres sanas) (Grafica 14). Para el índice psicomotriz 46% tuvieron desarrollo normal, contra un 54% de paciente con índice bajo, siendo el más bajo en aquellos pacientes que

provenían de madre diabética (Grafica 15). La aplicación de la prueba Ji Cuadrada, no revelo asociación estadísticamente significativa con un reporte de  $\chi^2 = 4.88$ ,  $p = 0.1802$ ; psicomotriz  $\chi^2 = 5.65$ ,  $p = 0.1295$ .

Los promedios del índice mental y psicomotriz con respecto a la patología materna evidencia la separación clínica entre los índices(Grafica 16), el ANOVA, a través de los promedios comparados lo demuestra, para el índice mental  $p < 0.03$ , en cambio para el índice psicomotriz,  $p = 0.09$ . así como la existencia de una diferencia estadísticamente significativa para el índice psicomotriz

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio todos los pacientes recibieron sulfato de magnesio ya que las madres presentaron amenaza de parto prematuro y no presentaban ninguna contraindicación para su uso, lo cual corresponde con las guías de manejo establecidas en la literatura. (18)

Nelson y Gether, desde 1995 señalaron que la exposición fetal a sulfato de magnesio estaba asociada a la disminución del riesgo subsecuente de parálisis cerebral. En nuestro estudio pudimos encontrar que la gran mayoría de pacientes reportan un índice de desarrollo psicomotriz y metal solo con 15 puntos por debajo de lo normal (85) (19, 20), lo cual no se asocia a presencia de parálisis cerebral, afirmando lo encontrado en la literatura.

Perlman JM y col. en 1997 observaron que en pacientes prematuros provenientes de madres con preeclampsia, presentaban menor incidencia de hemorragia intraventricular, actualmente esto se relaciona con el uso de sulfato de magnesio como parte del

tratamiento de estas paciente; dicha incidencia se corrobora en nuestro estudio ya que la hemorragia intraventricular únicamente se presentó en el 3% de nuestra población (21).

## CONCLUSIONES

El análisis estadístico de nuestro estudio, no demuestra de una manera contundente, una mejoría en los índice del neurodesarrollo en los pacientes con antecedente de aplicación prenatal de sulfato de magnesio ya que en nuestros resultados observamos que para el índice mental 42% fue normal y 58% bajo; para el índice psicomotriz 47% fue normal y 53% bajo. No habiendo una diferencia estadísticamente significativa. En base a lo anterior no podemos concluir que el sulfato de magnesio tiene un efecto neuroprotector en nuestra población ya que no tenemos grupo control.

No es posible concluir en nuestro estudio ya que las características de cada uno de nuestros pacientes son muy variadas.

En nuestro estudio únicamente se observó el comportamiento de los pacientes tratados con sulfato de magnesio, sin embargo existe un grupo al cual, por patologías maternas, o por riesgo de nacimiento antes de 6 hrs, no reciben el manejo neuroprotector, por lo que pueden clasificarse como grupo control. Hay evidencia en la literatura que el sulfato de magnesio en forma prenatal si disminuye el grado de disfunción motora substancial en los recién nacidos prematuros, sin embargo dado el número pequeño de pacientes y la heterogeneidad entre los mismos, proponemos se realice otro estudio con grupo control y mayor homogeneidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. LD Huusom, NJ Secher, O Pryds, K Whitfield, C Gluud, J Brok. 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.
2. LexW. Doyle, MD, MSc; Peter J. Anderson, PhD; Ross Haslam, MBBS; Katherine J. Lee, PhD; Caroline Crowther. School-age Outcomes of Very Preterm Infants After Antenatal Treatment With Magnesium Sulfate vs Placebo. *JAMA*. 2014;312(11): 1105-1113
3. Protocolos de Medicina fetal y Perinatal bcnatal | Hospital Clínic- Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona.
4. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.
5. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *Journal of Child Neurology* 1992;7(1):70-6.
6. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants. *Pediatrics* 1995; 95(2):263-9.

7. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric Neurology* 1997;17(1):29-33.
8. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. *JAMA* 2003; 290:2669-76.
9. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2011; 76.
10. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:202.e1-4.
11. MacDonald RL, Curry DJ, Aihara Y, et al. Magnesium and experimental vasospasm. *J Neurosurg* 2004; 100: 106-10.
12. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, et al. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 473-84.
13. Spandou E, Soubasi V, Papoutsopoulou S, et al. Neuroprotective effect of long term MgSO4 administration after cerebral hypoxia-ischemia in newborn rats is related to the severity of brain damage. *Reprod Sci* 2007; 14:667-77.
14. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:202.e1-4.
15. Burd I, Breen K, Friedman A, et al. Magnesium sulfate reduces inflammation associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 292.e19.
16. Caroline A Crowther, Philippa F Middleton, Dominic Wilkinson, Pat Ashwood, Ross Haslam, and for the MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - study protocol. *Crowther et al. BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:91.
17. G.R. Robaina-Castellanos a, S. Riesgo-Rodríguez b, M.S. Robaina-Castellanos, Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema ya resuelto?. 2007; 45: 110-7
  
18. Mageel, Sawhuck. SOGC clinical practice guideline. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2011 May, 33(5), 516-29.
19. Álvaro Monterrosa-Castro., Ivette Romero-Pérez., Elida Caraballo-Olave. Sulfato de magnesio y protección neuronal prenatal. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2013; 78(3): 201 - 208
20. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P, Marret S. Antenatal Magnesium Sulfate and neurologic outcome in preterm infant: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2009 Jun 113 (6),1327-33.
21. Perlman JM<sup>1</sup>, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 1997 Jul; 17 (1): 29-33.



## ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL: \_\_\_\_\_ SEMANAS

PESO: \_\_\_\_\_ GRAMOS  
MAGNESIO:

ÍNDICE DE DESARROLLO MENTAL  
SEGÚN ESCALA DE BAYLEY A LOS 2 AÑOS \_\_\_\_\_  
1gr/hr  
LATENCIA: 6 hrs  
ÍNDICE DE DESARROLLO PSICOMOTRIZ  
SEGÚN ESCALA DE BAYLEY A LOS 2 AÑOS \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES MATERNOS:

1. USO DE SULFATO DE

- DOSIS: Impregnación: 4 gr  
Mantenimiento:  
- PERIODO DE

COMORBILIDAD: 1) HIPERBILIRRUBINEMIA  
2) APNEA  
3) HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

DIABETES

4) CRISIS CONVULSIVAS  
5) ANEMIA  
6) SEPSIS

ENFERMEDAD MATERNA:  
1) SANA  
2)

3) HIPERTENSION  
4) OTRAS

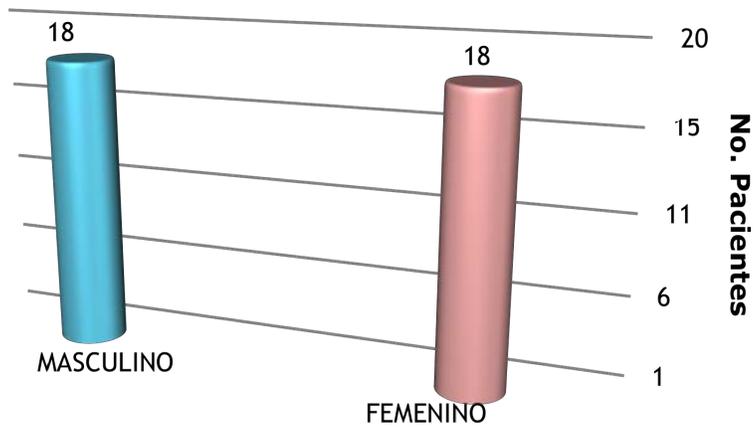
Tabla 1. Medidas de resumen estadístico para las variables numéricas del estudio

Variable	N	Media	Desv. Estándar	Mínimo	Media	Rango	Máximo	P5	P95
PESO	36	1677.1	469.8	789	1612.5	2104	2893	890	2394
EDAD GEST	36	32.2	1.9	28	33	6	34	28	34
APGAR 1 MIN	36	7.4	0.7	6	7	2	8	6	8
APGAR 5 MIN	36	8.4	0.6	7	8	2	9	7	9
PUNTAJE DE INDICE MENTAL	36	82.0	14.9	25	82	86	111	56	104
PUNTAJE DE INDICE PSICOMOTRIZ	36	79.5	16.9	25	83	75	100	25	99

Tabla 2. GENERO

GENERO	N. PACIENTES	PORCENTAJE
FEMENINO	18	50%
MASCULINO	18	50%

Gráfica 1. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

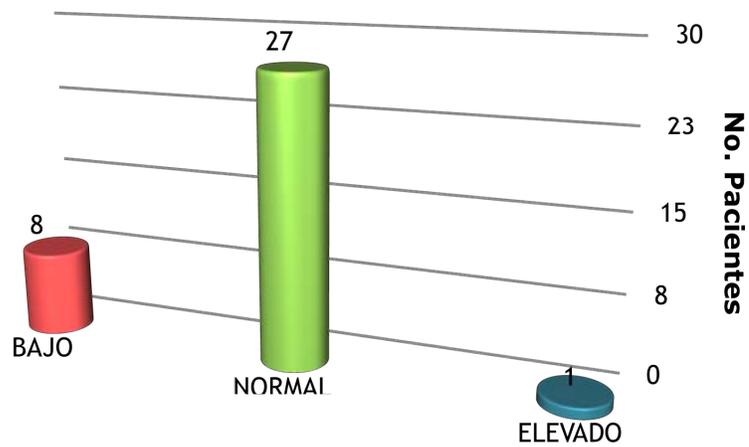


**Género**

TABLA 3. PESO AGRUPADO.

CATEGORIA	TOTAL	PORCENTAJE
BAJO	8	22%
NORMAL	27	75%
ELEVADO	1	3%

Gráfica 2. PESO AGRUPADO



**Peso al nacimiento**

Tabla 4. EDAD GESTACIONAL

SEMANAS DE GESTACIÓN	TOTAL	PORCENTAJE
28	2	5.5%
29	2	5.5%
30	5	14%
31	1	3%
32	4	11%
33	11	30.5%
34	11	30.5%

Gráfica 3. EDAD GESTACIONAL

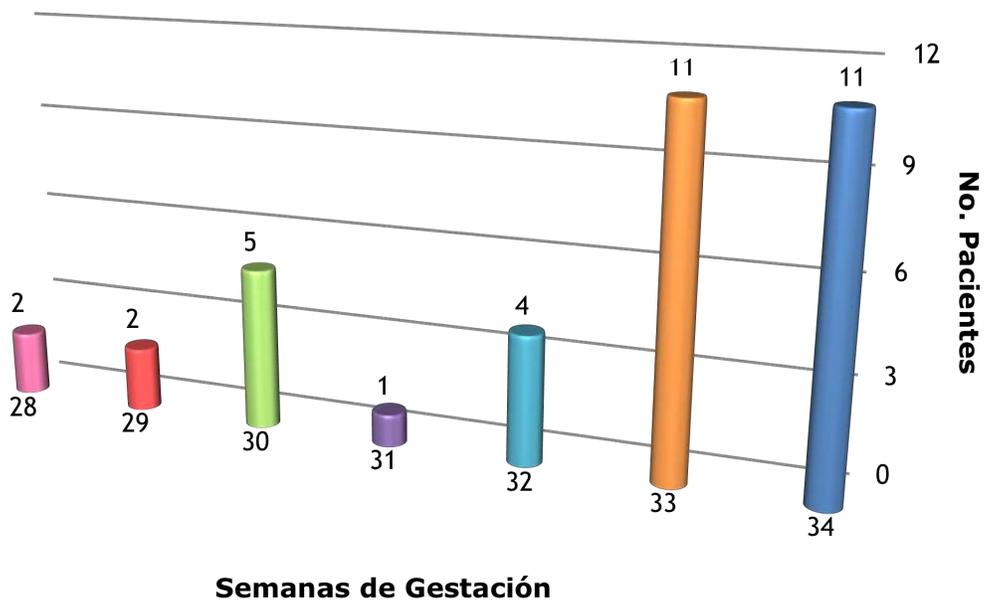


Tabla 5. ÍNDICE DE DESARROLLO MENTAL

CLASIFICACIÓN	TOTAL	PORCENTAJE
NORMAL	15	42%
BAJO	21	58%

Gráfica 4. ÍNDICE DE DESARROLLO MENTAL

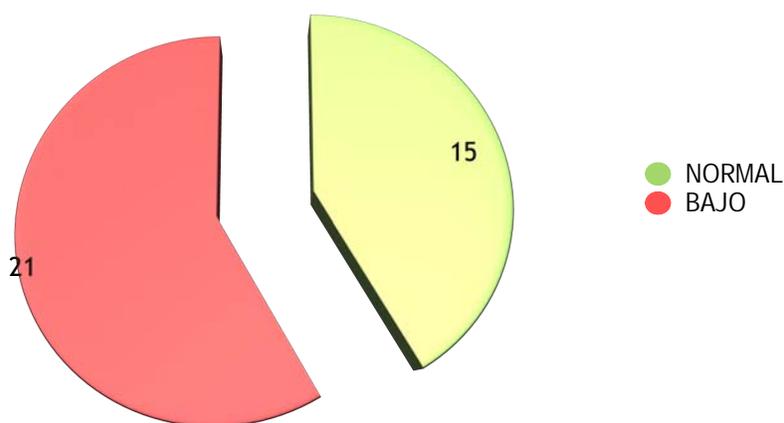
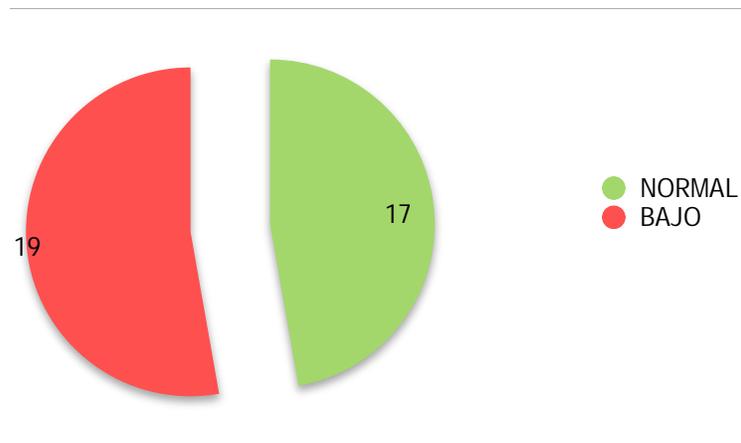


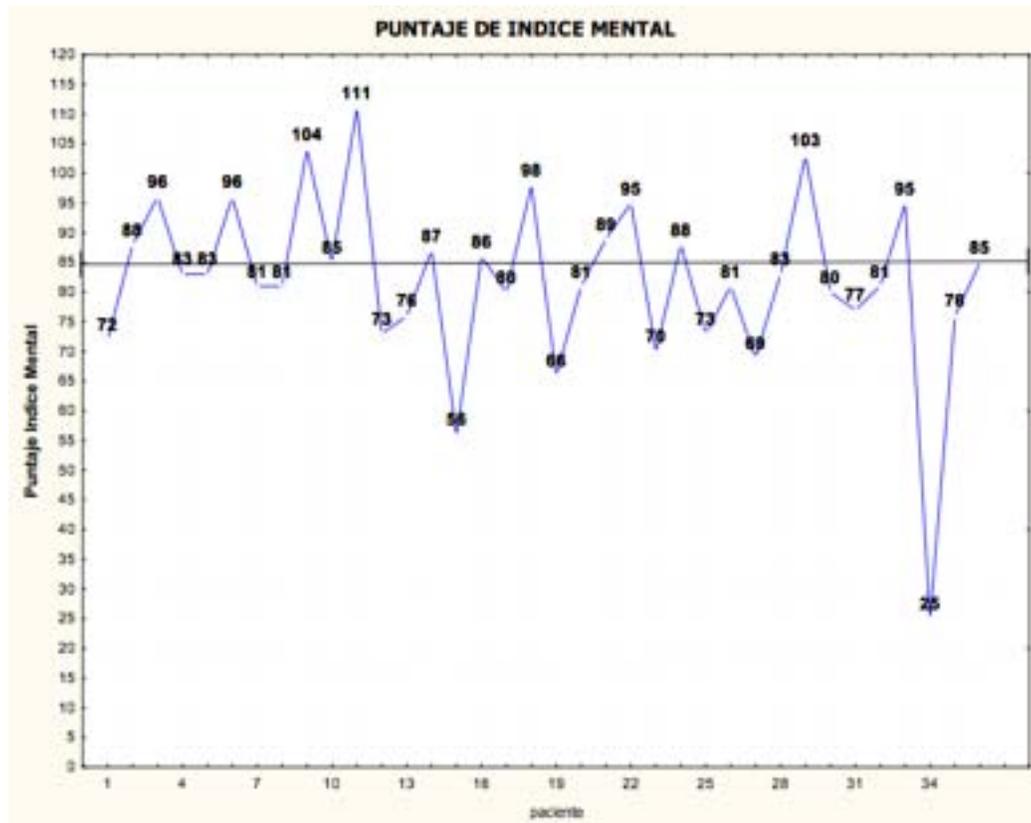
Tabla 6. ÍNDICE PSICOMOTRIZ

CLASIFICACIÓN	TOTAL	PORCENTAJE
NORMAL	17	47%
BAJO	19	53%

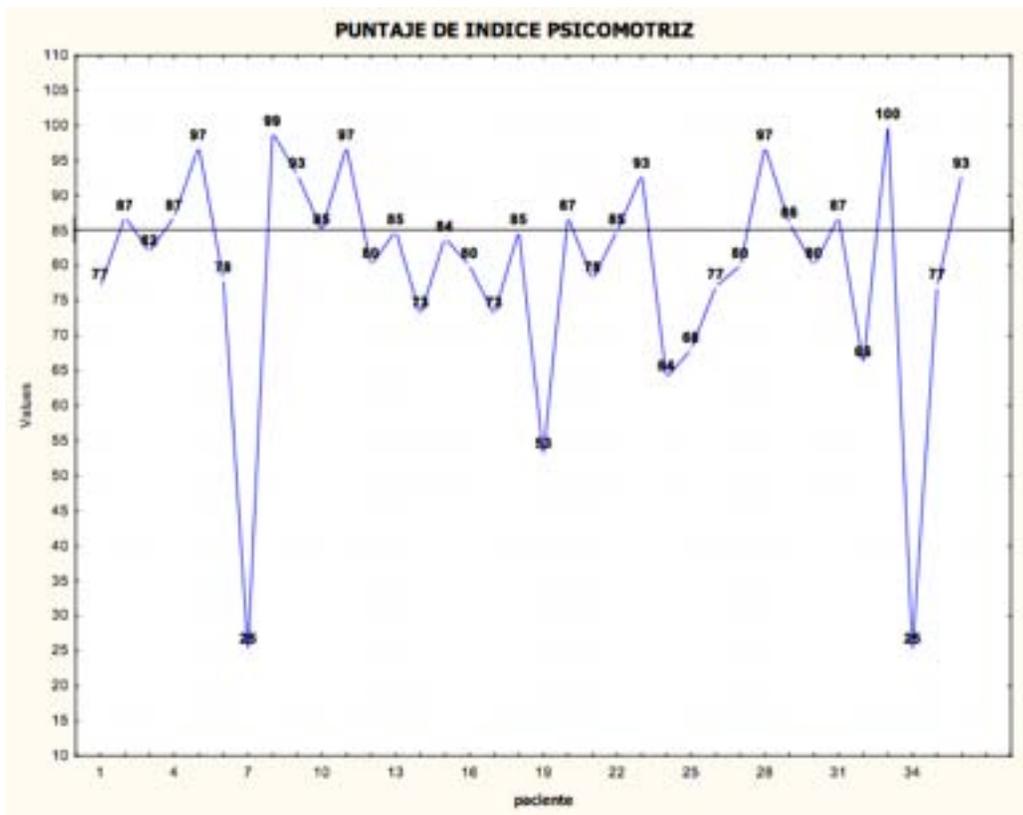
Gráfica 5. ÍNDICE DE DESARROLLO PSICOMOTRIZ



Gráfica 6. COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE MENTAL RESPECTO AL PUNTO DE CORTE DE NORMALIDAD



Gráfica 7. COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE PSICOMOTRIZ RESPECTO AL PUNTO DE CORTE DE NORMALIDAD



Gráfica 8. COORRELACION ENTRE LOS ÍNDICES MENTAL Y PSICOMOTRIZ

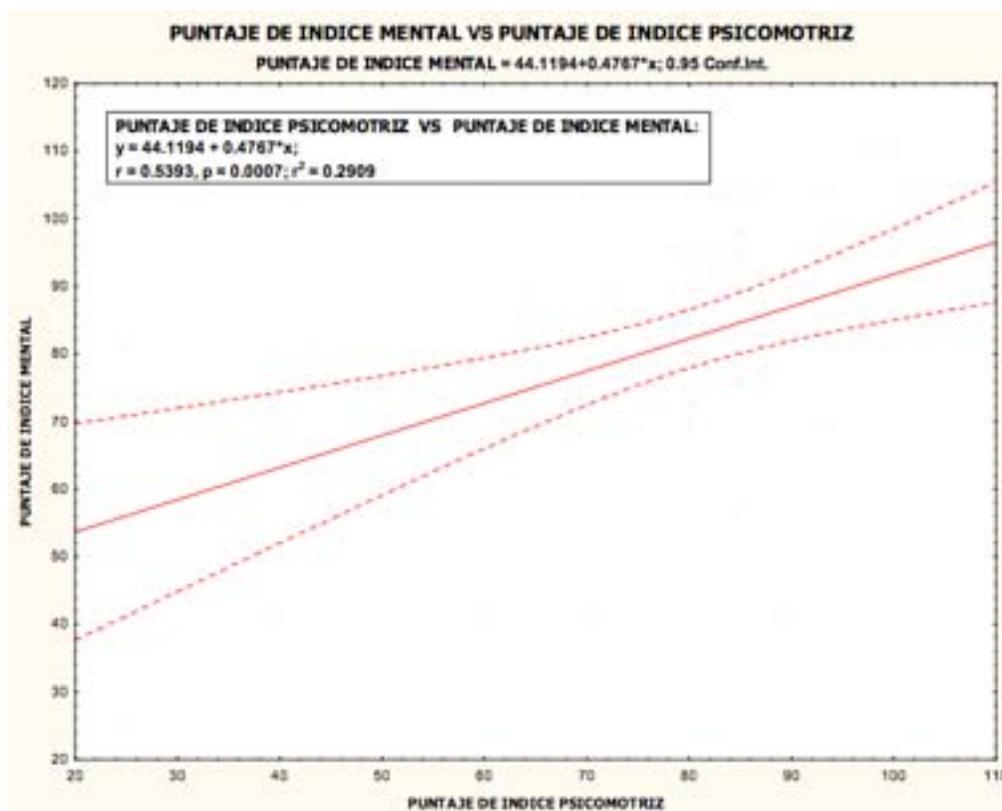
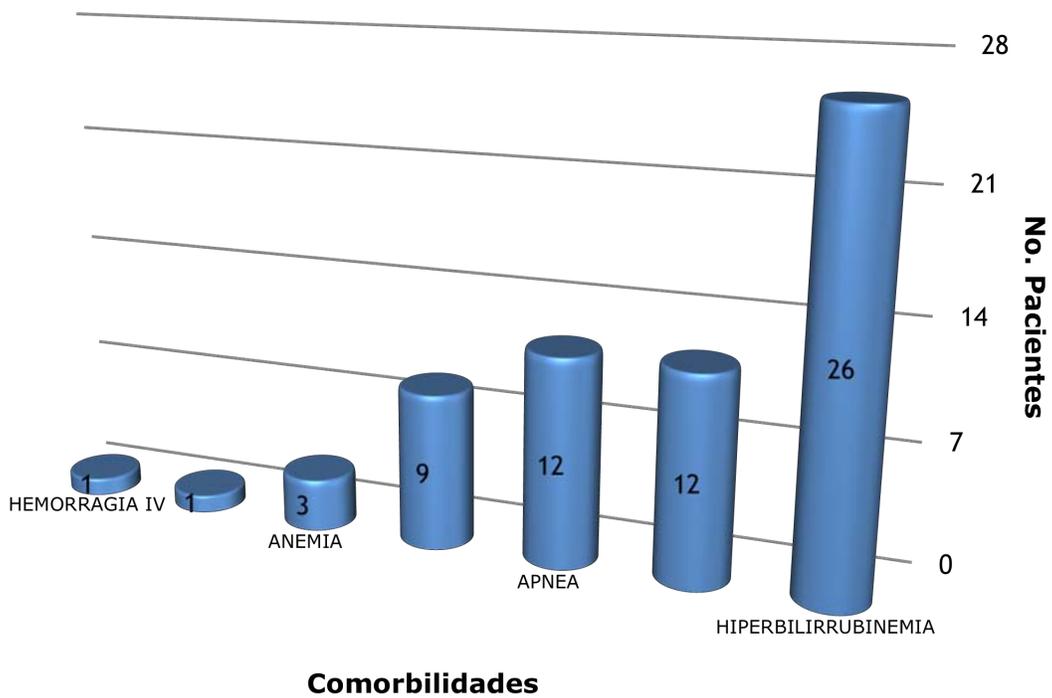


Tabla 7. COMORBILIDADES

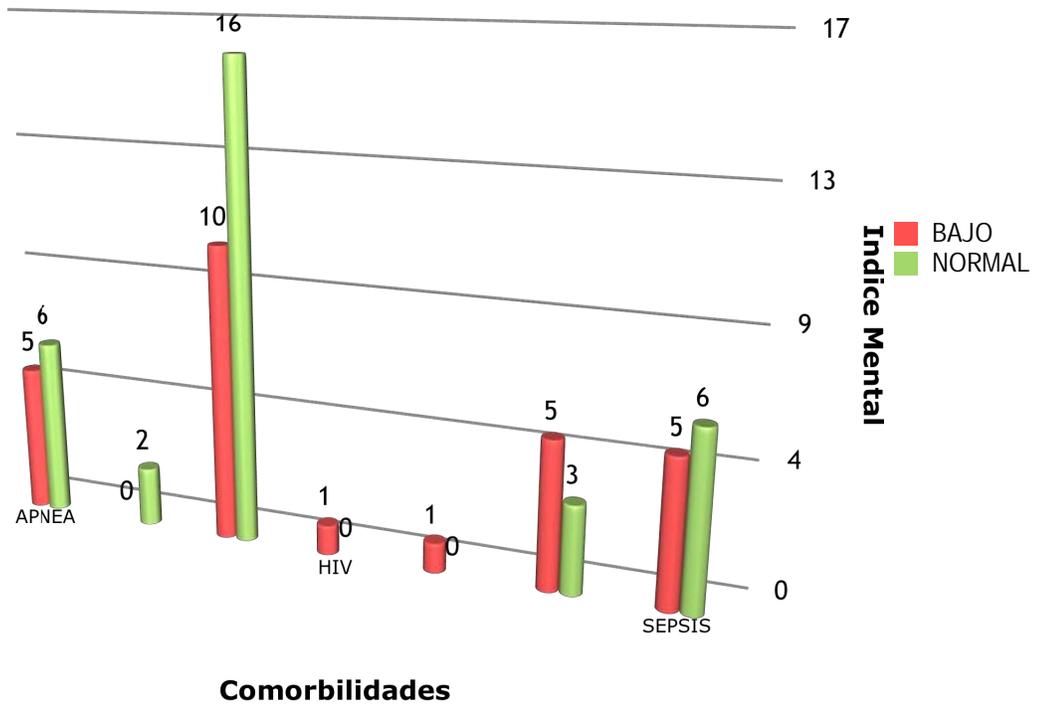
PATOLOGIA DEL RN	TOTAL	PORCENTAJE
HEMORRAGIA IV	1	3%
CRISIS CONVULSIVAS	1	3%

ANEMIA	3	8%
PCA	9	25%
APNEA	12	33%
SEPSIS	12	33%
HIPERBILIRRUBINEMIA	26	72%

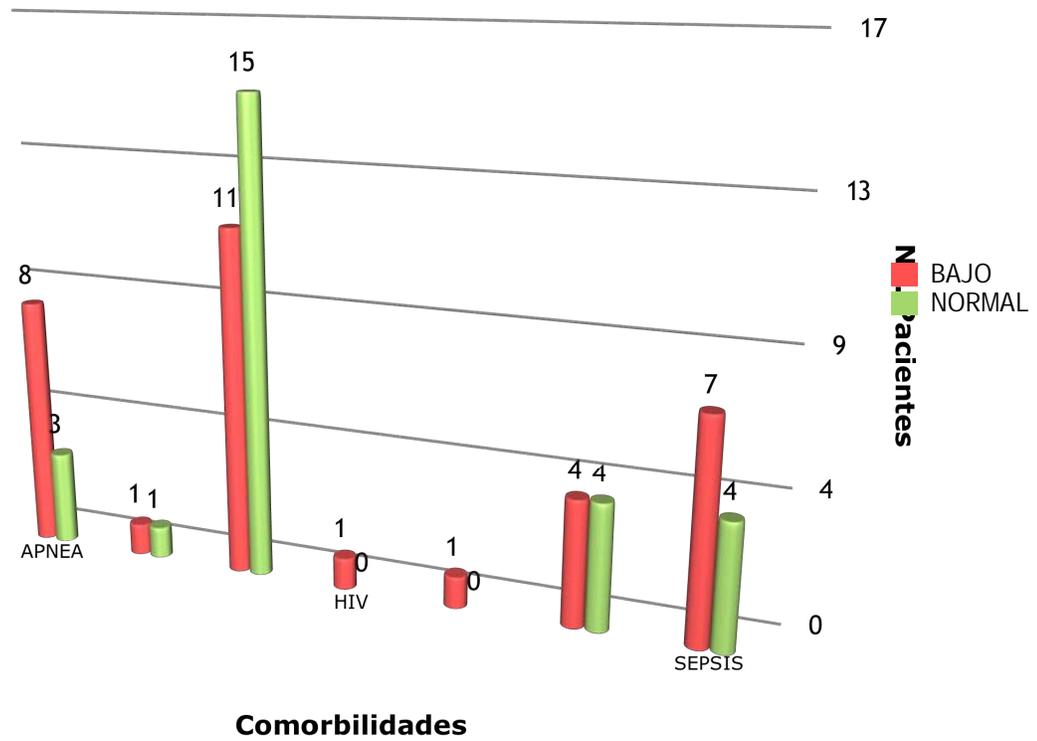
Gráfica 9. COMORBILIDADES EN LOS RECIÉN NACIDOS



Gráfica 10. COMORBILIDAD VS ÍNDICE MENTAL



Grafica 11. COMORDBILIDAD VS ÍNDICE PSICOMOTRIZ



Grafica 12. DESEMPEÑO PROMEDIO DE ESTOS ÍNDICES CON RESPECTO A LA COMORBILIDAD

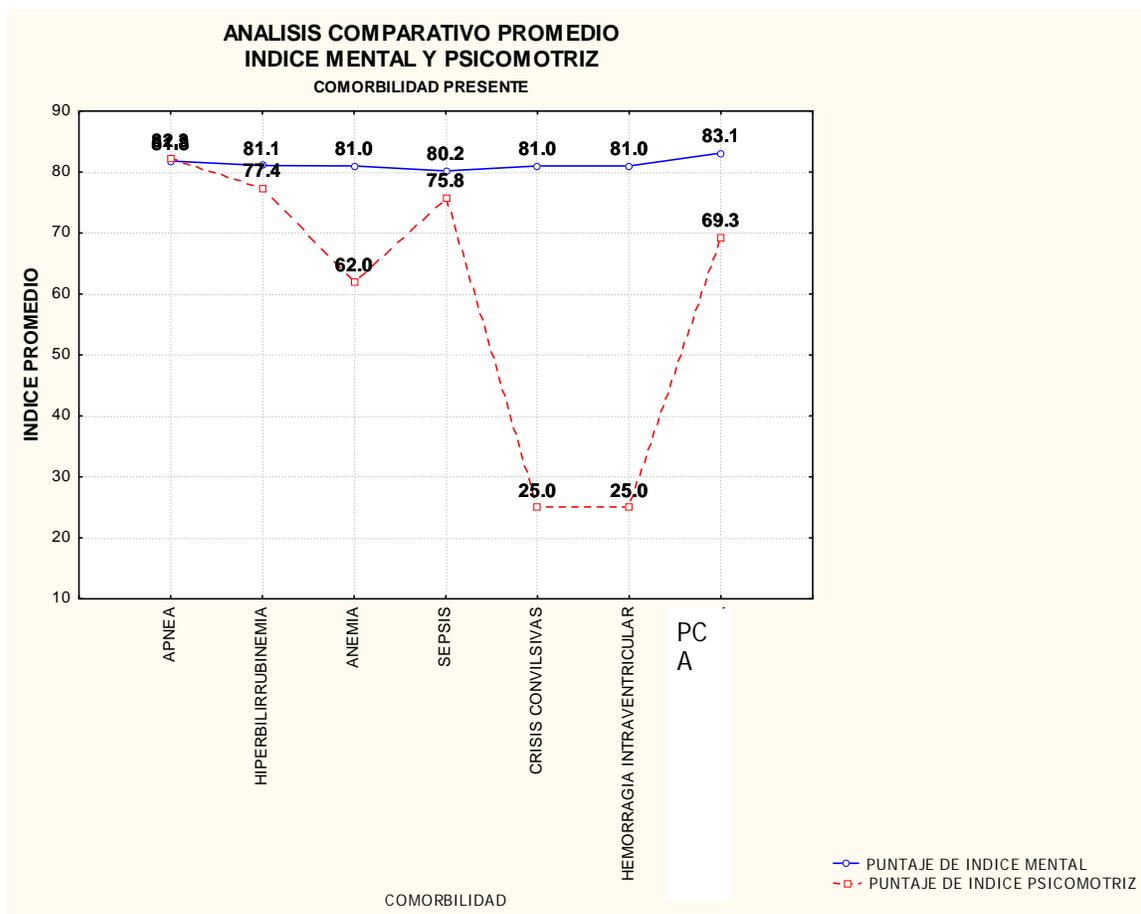
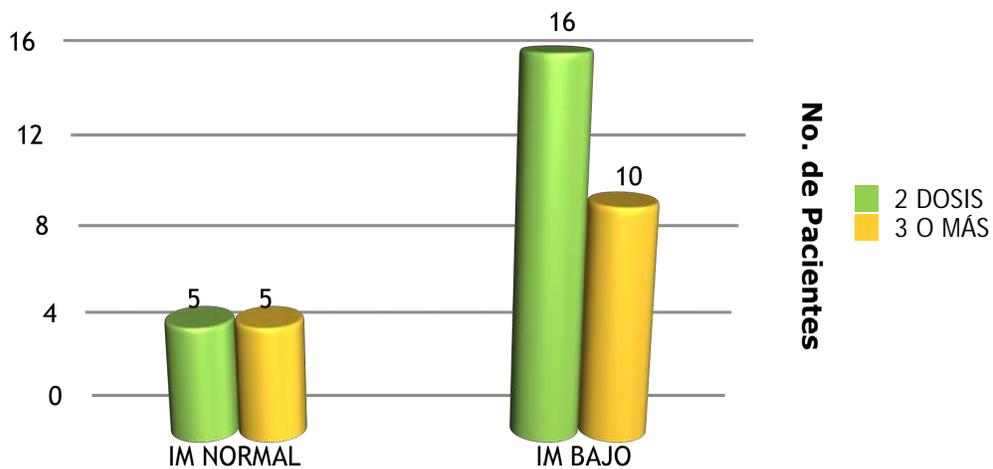


Tabla 8. No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO VS ÍNDICE MENTAL

No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MG	NORMAL	PORCENTAJE	BAJO	PORCENTAJE
2 DOSIS	5	50%	5	50%
3 O MÁS	16	61.5%	10	38.5%

Gráfica 13. No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO VS ÍNDICE MENTAL

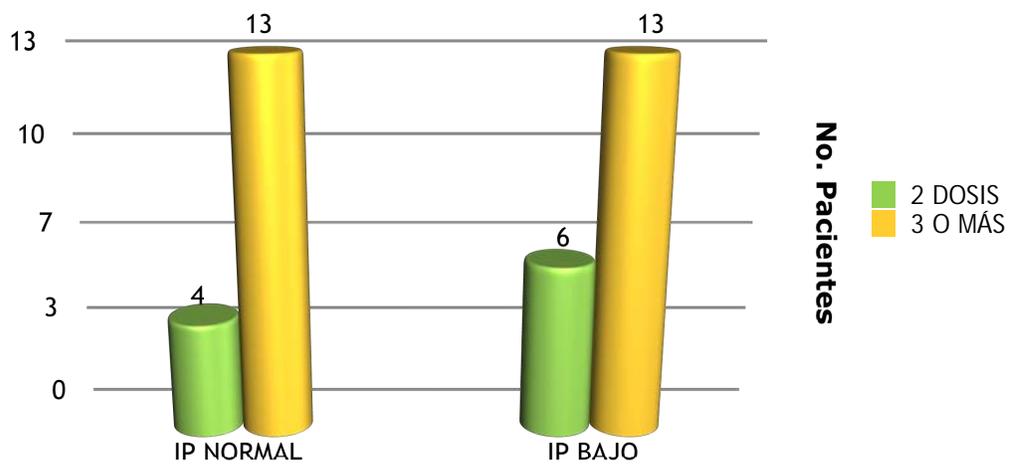


### Índice Mental

Tabla 9. No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO VS ÍNDICE PSICOMOTRIZ

No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MG	NORMAL	PORCENTAJE	BAJO	PORCENTAJE
2 DOSIS	4	40%	6	60%
3 O MÁS	13	50%	13	50%

Gráfica 14. No. DE ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO VS ÍNDICE PSICOMOTRIZ



### Índice Psicomotriz

Tabla 10. PATOLOGÍA MATERNA

PATOLOGÍA	TOTAL	PORCENTAJE
SANA	12	33%
DIABETES GESTACIONAL	10	28%
HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO	11	31%
OTRAS	3	8%

Gráfica 13. FRECUENCIA DE LA PATOLOGÍA MATERNA

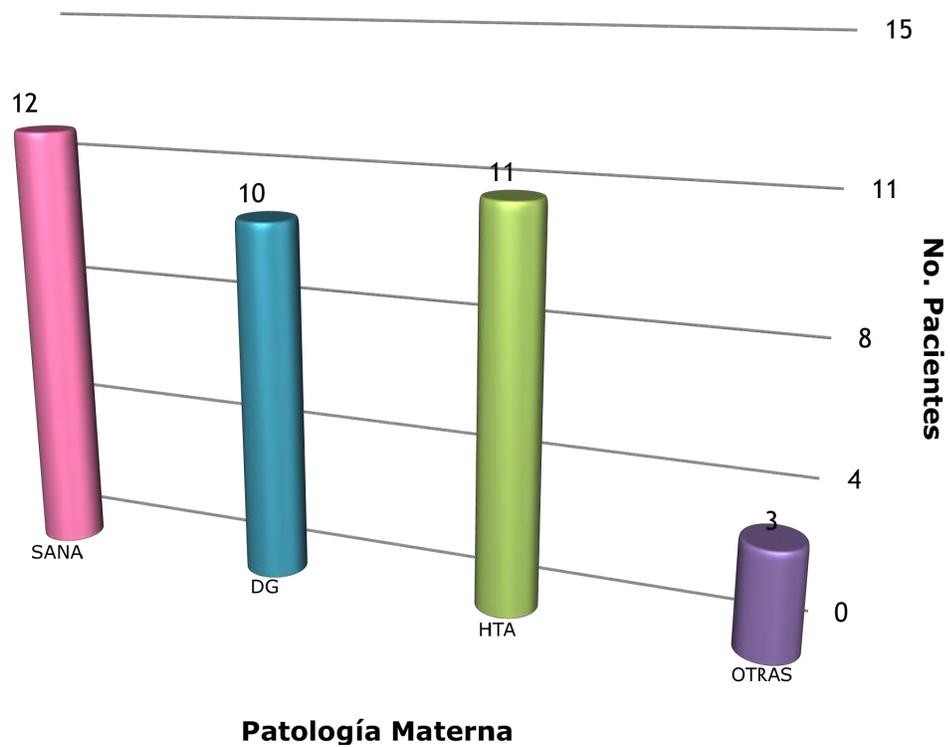


Tabla 9. ÍNDICE MENTAL VS PATOLOGÍA MATERNA

PATOLOGÍA MATERNA	BAJO	PORCENTAJE	NORMAL	PORCENTAJE
SANA	19	38%	5	14%
DIABETES GESTACIONAL	19	38%	3	8%
HIPERTENSIÓN	19	38%	4	11%
OTRAS	0	0	3	8%

Gráfica 14. ÍNDICE MENTAL VS PATOLOGÍA MATERNA

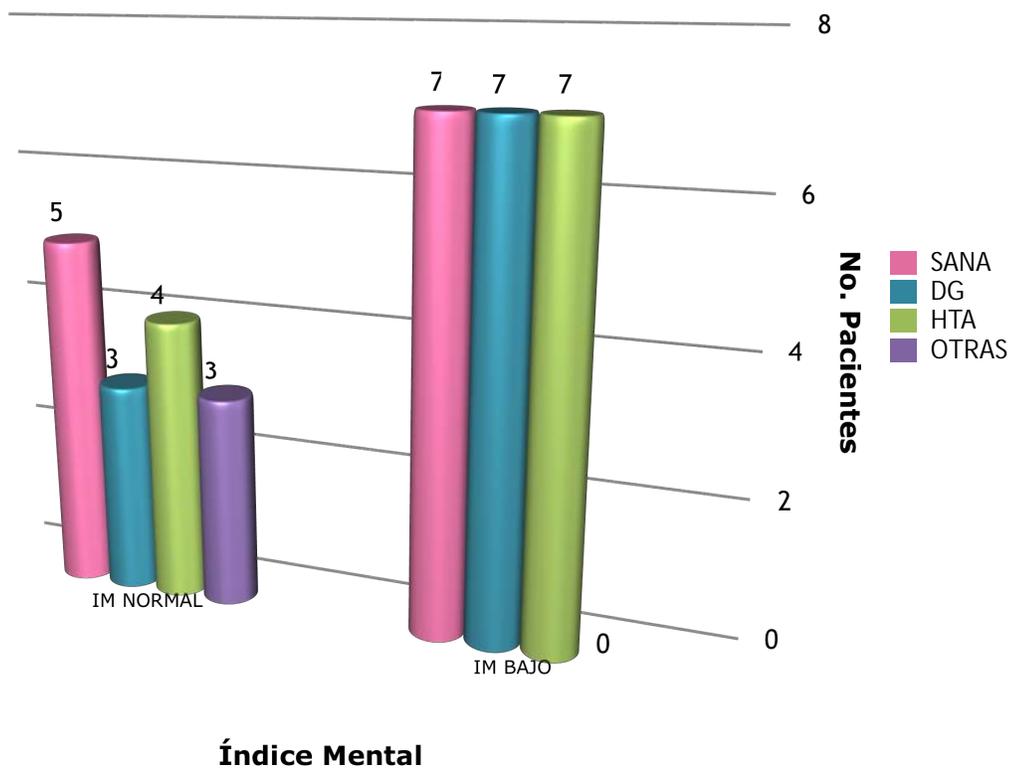
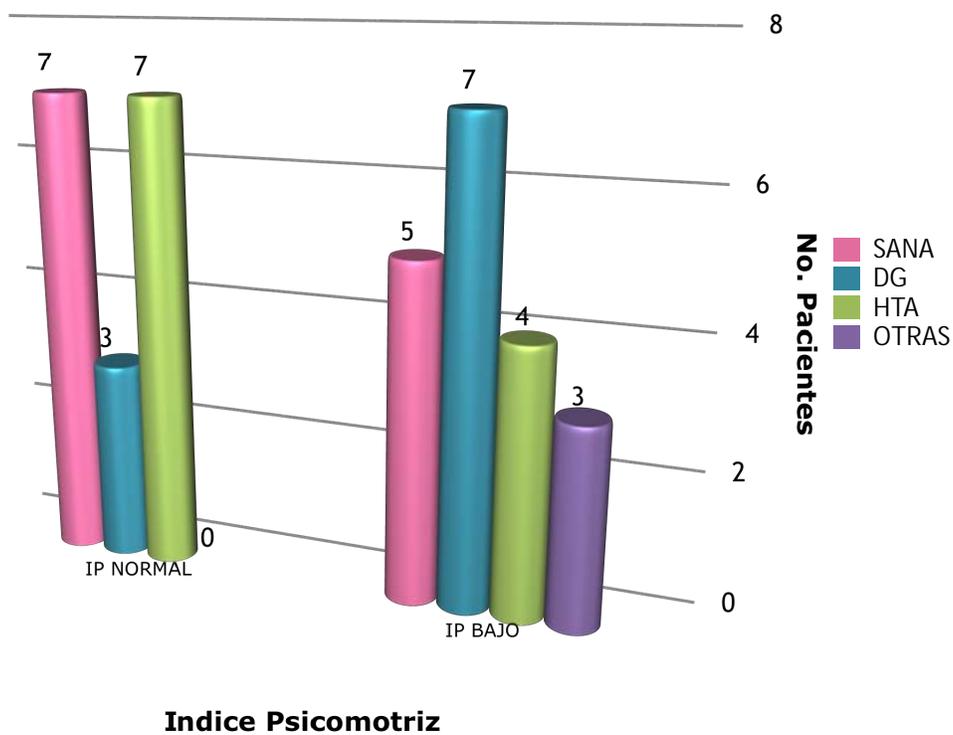


Tabla 10. ÍNDICE PSICOMOTRIZ VS PATOLOGÍA MATERNA

PATOLOGÍA MATERNA	BAJO	PORCENTAJE	NORMAL	PORCENTAJE
SANA	5	14%	7	19%
DIABETES GESTACIONAL	7	19%	3	8%
HIPERTENSIÓN	4	11%	7	19%
OTRAS	0	0	0	0

Gráfica 15. ÍNDICE PSICOMOTRIZ VS PATOLOGÍA MATERNA



Gráfica 16. PROMEDIO DE ÍNDICE MENTAL Y PSICOMOTRIZ VS PATOLOGÍA MATERNA

**INDICES MENTAL Y PSICOMOTRIZ PROMEDIO  
SEGUN PATOLOGIA MATERNA**

