



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN FETOS PRETÉRMINO DE
LAS 26.0 A LAS 31.6 SEMANAS DE GESTACIÓN QUE
RECIBEN ESQUEMA DE SULFATO DE MAGNESIO COMO
NEUROPROTECTOR”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

DRA. SANDY MAYELA CENTENO DEL TORO

TUTOR

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

DIRECTOR DE TESIS

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

México, D.F. Febrero de 2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Cambios hemodinámicos en fetos pretérmino de las 26.0 a las 31.6 semanas de gestación que reciben esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector”.

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Agradecimientos:

Agradezco a dios por haber puesto en mi camino a las personas correctas en el momento correcto. Agradezco a mis padres por su apoyo incondicional y su paciencia.

Agradezco a mi esposo no sólo por creer en mí, sino por ayudarme a mí misma a superarme. Agradezco a mis maestros y compañeros por todos sus consejos, su tiempo y por convertirse en mi familia todos estos años. Finalmente agradezco a mi hijo que con su llegada ha cambiado mi vida.

Dra. Sandy Mayela Centeno Del Toro

INDICE

Resumen	5
Abstract	7
Marco Teórico	9
Planteamiento del Problema	19
Justificación	19
Pregunta de Investigación	21
Hipótesis	21
Objetivo General	22
Objetivos Específicos	22
Diseño del Estudio	23
Método de Muestreo	23
Criterios de Selección	24
Descripción de las Variables	25
Material y Métodos	29
Descripción General del Estudio	31
Tamaño de la Muestra	32
Resultados	33
Discusión	36
Conclusiones	38
Aspectos Éticos	39
Esquema General del Proyecto	39
Figuras y tablas	40
Bibliografía	44
Hoja de Consentimiento Informado	51

RESUMEN

INTRODUCCION. La aplicación más reciente del sulfato de magnesio en obstetricia ha sido como neuroprotector en fetos que nacerán antes de las 32 semanas de gestación. Se conoce que uno de los mecanismos del sulfato de magnesio para disminuir el daño neurológico es su acción moduladora sobre el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA); sin embargo al existir otros mecanismos de daño, se ha hipotetizado que el sulfato de magnesio puede ejercer su acción neuroprotectora a través de sus efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y que puede intervenir en la respuesta hemodinámica fetal. El objetivo de este estudio fue demostrar si existen cambios hemodinámicos después de la aplicación del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio prospectivo observacional de antes y después, donde se evaluaron 20 pacientes con embarazos únicos entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación que acudieron para resolución del embarazo, y a quienes se les indicó el esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal. Se realizó una evaluación hemodinámica por ultrasonido Doppler antes y 1 hora después de la aplicación del sulfato de magnesio. Los parámetros evaluados incluyeron la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca materna, los índices de pulsatilidad de las arterias uterinas, la arteria umbilical, el ducto venoso y la arteria cerebral media. Para evaluar las diferencias se utilizó una prueba de T de Student pareada. Se midieron los niveles de magnesio en sangre materna y sangre del cordón umbilical al

nacimiento y se realizó una correlación de Pearson con la diferencia entre los índices de pulsatilidad antes y después del sulfato de magnesio.

RESULTADOS. Se encontró diferencia estadística en los índices de pulsatilidad de la arteria cerebral media, la arteria umbilical, las arterias uterinas y el ducto venoso ($p < 0.05$). Los índices de pulsatilidad fueron menores después de la aplicación del sulfato de magnesio, a excepción del ducto venoso donde fue mayor, con un tamaño del efecto mediano d (0.70). No se encontraron diferencias en la tensión arterial media materna pero sí en la frecuencia cardiaca ($p < 0.05$). No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la diferencia de los índices de pulsatilidad y los niveles de magnesio sérico al nacimiento.

CONCLUSIONES. La administración intravenosa de sulfato de magnesio como neuroprotector antes de las 32 semanas produce una disminución en los índices de pulsatilidad a nivel materno y fetal que pueden traducirse como una reducción de las resistencias vasculares. Este hallazgo pudiera considerarse como uno de los de los mecanismos de neuroprotección al disminuir la hipoxia fetal.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The most recent application of magnesium sulfate in obstetrics has been as a neuroprotectant in fetuses born before 32 weeks of gestation. It is known that one of the mechanisms magnesium sulfate to reduce neurological damage is their modulating action on glutamate receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA); however the mechanism be other damage, it has been hypothesized that magnesium sulfate can exert its neuroprotective action through its antioxidant effects, anti-inflammatory and can intervene in the fetal hemodynamic response. The objective of this study was to demonstrate whether there haemodynamic changes after application of the scheme for neuroprotection magnesium sulfate.

MATERIAL AND METHODS. A prospective observational study was performed before and after which 20 patients with singleton pregnancies between 26.0 and 31.6 weeks gestation who came to termination of pregnancy and who were said scheme magnesium sulphate for fetal neuroprotection. Hemodynamic Doppler ultrasound evaluation before and 1 hour after application of magnesium sulfate was conducted. The parameters evaluated included the mean blood pressure and heart rate, pulsatility indices of uterine artery, umbilical artery, the ductus venosus and the middle cerebral artery. To evaluate differences paired T Student test was used. Magnesium levels were measured in maternal blood and cord blood at birth and Pearson correlation was performed using the difference between the pulsatility indices before and after magnesium sulfate.

RESULTS. Statistically significant differences in pulsatility indices of the middle cerebral artery, umbilical artery, uterine artery and venous duct ($p < 0.05$) were found. Pulsatility indices were lower after application of magnesium sulphate, except in the ductus venosus was greater, with a medium effect size d (0.70). No differences in maternal mean arterial pressure but in heart rate ($p < 0.05$). No statistically significant correlation between the difference of pulsatility indices and serum magnesium were found at birth.

CONCLUSIONS. Intravenous administration of magnesium sulfate as a neuroprotective before 32 weeks a decrease in the rates of maternal and fetal pulsatility a level that can be translated as a reduction in vascular resistance. This finding could be considered as one of the mechanisms of neuroprotection by decreasing the fetal hypoxia.

MARCO TEÓRICO

Sulfato de Magnesio: Farmacocinética y Farmacodinamia

El magnesio es el segundo catión más abundante en el cuerpo. Es un cofactor crítico en más de 300 reacciones enzimáticas. El 99% del magnesio en el cuerpo es intracelular, está distribuido principalmente en el hueso (53%) y tejidos blandos (46%), el 1% restante puede ser encontrado en la sangre, ya sea en su forma libre ionizada, unido a proteínas o como aniones (Seo & Park, 2008).

Aunque los laboratorios clínicos generalmente miden la concentración de magnesio total, es importante saber que solo la fracción ionizada o libre es fisiológicamente activa. Debido a que el magnesio es un ion intracelular en su mayoría con una concentración variable en los diferentes tejidos, sus niveles séricos no reflejan la totalidad del magnesio en el cuerpo. El equilibrio entre las concentraciones séricas y en los tejidos se mantiene de manera lenta y depende de una compleja interacción entre una ingesta dietética adecuada de magnesio, factores de absorción en íleo y colon, así como la capacidad de excreción por parte de los riñones. Debido a que no es posible medir el magnesio intracelular, el mejor método para vigilar las respuestas terapéuticas al magnesio es la medición de concentraciones séricas (Vormann, 2003).

(FIGURA 1).

La absorción del sulfato de magnesio vía gastrointestinal es pobre pero puede ser administrado de manera intramuscular o intravenosa. Las ampullas de sulfato de magnesio contienen un 50% de concentración de sulfato de magnesio heptahidratado en agua estéril que libera 5g de magnesio (40mEq)

por 10 ml. La administración parenteral tiene una acción rápida. Los niveles terapéuticos se alcanzan casi inmediatamente con una dosis apropiada intravenosa y a los 60 minutos con una vía intramuscular (Hunter & Gibbins, 2011). Los efectos secundarios reportados son relativamente menores e incluyen un enrojecimiento de la piel transitorio, náusea, vómito, boca seca, cefalea, visión borrosa y debilidad muscular generalizada (Hunter & Gibbins, 2011). Las contraindicaciones para el uso del sulfato de magnesio incluyen miastenia gravis y daño miocárdico causado por bloqueo cardíaco.

El mecanismo exacto de acción del sulfato de magnesio en complicaciones obstétricas no es bien conocido a pesar de las investigaciones en farmacodinamia. Fisiológicamente, el magnesio actúa como un antagonista natural intracelular de calcio en la placa neuromuscular incluyendo la del músculo cardíaco (Seo & Park, 2008). El calcio es crucial en la contracción del músculo liso, y su inhibición bloquea la interacción de la actina-miosina y otros canales intracelulares de calcio resultando en una relajación miométrial y disminuyendo las contracciones uterinas. (Hunter & Gibbins, 2011). Cuando el sulfato de magnesio es administrado como un medicamento preparado ya sea intramuscular o intravenoso, el balance entre los 2 iones opuestos se sobrepone, lo que resulta en una variedad de respuestas en el organismo.

El sulfato de magnesio disminuye la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, este efecto depresor inhibe la transmisión de impulsos nerviosos produciendo relajación y debilidad (Reinhart, 1988). Se considera que el sulfato de magnesio también interfiere con cadena ligera de la miosina cinasa, una enzima que regula las interacciones de la miosina responsable de las contracciones uterinas. El sulfato de magnesio bloquea los canales de

gluconato NMDA en el sistema nervioso central, el cual produce relajación y disminución involuntaria de las contracciones musculares y una disminución de la excitabilidad neuronal y de las crisis convulsivas. Adicionalmente, el sulfato de magnesio tiene una potente acción vasodilatadora y disminuye la presión arterial (James, 2010).

Bajo circunstancias normales, los riñones mantienen un adecuado balance de magnesio por lo que al incrementar la excreción de magnesio, los niveles séricos disminuyen. Alcanzar y mantener niveles terapéuticos es un reto que generalmente requiere de un bolo intravenoso seguido de una infusión intravenosa de mantenimiento. Algunas fuentes coinciden con que los niveles séricos de magnesio no correlacionan bien con la eficacia terapéutica y que no debe ser utilizado a menos que se corrobore el adecuado estado renal del paciente (Cr sérica alrededor de 1mg/dL) (Reinhart, 1988).

El sulfato de magnesio cruza fácilmente la placenta, por lo que los niveles séricos fetales son muy cercanos a las estimaciones maternas (Hunter & Gibbins, 2011). Pocos efectos adversos neonatales han sido reportados a pesar de que el aclaramiento renal del sulfato de magnesio a través de la orina resulta en un incremento progresivo de este compuesto en el líquido amniótico. En los neonatos se ha reportado disminución transitoria de la frecuencia cardiaca e hipotonía, sin embargo los signos de depresión neonatal solo ocurren en casos donde existe una hipermagnesemia severa al nacimiento (Johnson et al., 2012).

Neuroprotección con sulfato de Magnesio

En los 90's algunos estudios observaciones sugirieron una asociación entre la exposición prenatal a sulfato magnesio y la morbilidad neurológica fetal subsecuente menos frecuente (Conde Agudelo, 2012). A raíz de estas observaciones posteriormente, se realizaron algunos ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la utilidad del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal; estos estudios han servido como base para dos revisiones sistemáticas por el grupo Cochrane y para varios meta-análisis (L.W., C.A., Middleton, Marret, & Rouse, 2009)

Varias guías de práctica clínica internacionales como la Australiana, la Americana y la Canadiense, recomiendan la administración prenatal de sulfato de magnesio como neuroprotector, en aquellas pacientes con riesgo de parto pretermino en las siguientes 12-24 horas por cualquier causa (materna o fetal) y que se encuentren entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación (SDG) (Bain, Bubner, Ashwood, Crowther, & Middleton, 2013).

El esquema de sulfato de magnesio sugerido en la mayor parte de las guías de práctica clínica para neuroprotección fetal incluyen un bolo intravenoso de 4g de sulfato de magnesio seguido de una infusión igualmente intravenosa de 1g por hora por al menos 12 horas y hasta 24 horas (Bain et al., 2013)

Acción biológica del sulfato de magnesio como neuroprotector

La evidencia de la existencia de un mecanismo biológico del sulfato de magnesio para prevenir el daño neurológico está basada principalmente en su acción moduladora que inhibe al receptor de glutamato NMDA, un tipo de receptor de glutamato en modelos animales. La hipomagnesemia permite la

hiperexcitación de los receptores NMDA, mientras que la hipermagnesemia suprime esta sobre excitación inducida, debido a la acumulación de aminoácidos excitatorios durante la hipoxia, reduciendo la neurotoxicidad y subsecuente degradación neuronal (Rees, Harding, & Walker, 2011).

Las acciones no neuronales del magnesio también pueden ser importantes, ya que es un potente vasodilatador, que particularmente actúa sobre las arterias uterinas en la mujer embarazada, lo que puede facilitar la perfusión utero-placentaria. Se puede especular que esta acción atenúa las fluctuaciones de la presión arterial y por lo tanto podría contribuir a la disminución de hemorragias en la matriz germinal del cerebro de los neonatos prematuros (Rees et al., 2011).

Evaluación de la circulación fetal por ultrasonido Doppler.

El Doppler se considera como una herramienta de gran importancia para el diagnóstico y vigilancia fetal. El principio físico que sustenta esta técnica ultrasonográfica es el efecto Doppler, donde una onda de sonido que se transmite de una fuente (haz incidente), es propagada a una frecuencia particular y al chocar con un blanco en movimiento, un porcentaje de esas ondas se reflejan de regreso (ondas reflejadas) a la fuente original. La diferencia entre el valor de la frecuencia incidente y la reflejada, se llama frecuencia de viraje, y está determinada por la velocidad a la cual el objetivo se mueve. Si el ángulo entre la dirección del sonido incidente y la dirección del movimiento del blanco es conocido, entonces la velocidad final puede ser determinada en base a la frecuencia de viraje. En el caso del Doppler vascular, el blanco en movimiento es la columna de sangre que pasa a través de un

vaso. La velocidad de la sangre que va fluyendo dentro del vaso refleja la impedancia o resistencia al flujo cuando estos son insonados. Por ejemplo, el Doppler de la arteria umbilical provee información sobre la impedancia al flujo de la vasculatura placentaria. La impedancia es una metáfora del estado de dilatación o vasoespasmo. (Hernandez-Andrade, Benavides Serralde, & Cruz-Martinez, 2012).

El conocimiento del ángulo entre el haz de ultrasonido y el flujo sanguíneo permite una estimación de la velocidad de la sangre. Cuando no se conoce el ángulo, los índices ángulo-independientes pueden ser usados para brindar información relacionada con la impedancia vascular. Estos índices son: 1) índice sístole /diástole (S/D), 2) índice de resistencia (IR), y 3) índice de pulsatilidad (IO). Todos estos pueden ser calculados fácilmente para determinar la velocidad del pico sistólico y del fin de la diástole del ciclo cardiaco. Ninguno de estos índices ángulo-independientes parece ser superior entre ellos para evaluar el estado fetal (du Plessis, 2009).

Las formas de la velocidad de la onda de la arteria umbilical cambian según avanza la edad gestacional. La velocidad al final de la diástole es casi ausente en el primer trimestre y el componente diastólico incrementa conforme avanza la gestación. Los IP, IR y S/D disminuyen conforme avanza la gestación, la mayoría debido a la disminución de la resistencia vascular placentaria. Como resultado, la edad gestacional es un factor crítico para interpretar la velocimetría Doppler (du Plessis, 2009).

Técnica general para la captación de ondas de flujo sanguíneo

Con el propósito de que las mediciones obtenidas por ecografía Doppler reduzcan al mínimo su variación en uno o en varios operadores, es necesario

seguir un método que tome en cuenta las siguientes fuentes de variación: el sujeto en evaluación, el instrumento y el operador.

a) Variabilidad del sujeto

Las variaciones de la onda de velocidad de flujo sanguíneo (OVF) pueden deberse a factores hemodinámicos intrínsecos al aparato cardiovascular materno y fetal, o a factores extrínsecos como los movimientos corporales y respiratorios de la madre y del feto, complicaciones hemodinámicas por posición materna, así como efectos secundarios de tratamientos con medicamentos vasoactivos. Los factores intrínsecos pueden ser disminuidos por al menos dos maniobras: 1) analizando no menos de cinco ciclos, con el propósito de obtener una medición más representativa, y 2) verificando que la frecuencia cardíaca fetal se encuentre entre los 120 y 160 latidos por minuto. No es posible lograr esto último en el contexto de algunas enfermedades fetales (por ejemplo, anemia), pero es importante conocer que la frecuencia cardíaca fetal fuera de los rangos de normalidad afecta a las mediciones derivadas del Doppler pulsado (Hernandez-Andrade et al., 2012)

Los factores extrínsecos pueden ser controlados colocando a la madre en decúbito supino con semifowler, lo que evita fenómenos de compresión vascular y la subsiguiente alteración hemodinámica materna. Asimismo, es recomendable esperar hasta que el feto no muestre movimientos corporales ni respiratorios y en ese momento solicitar a la madre que permanezca en apnea por algunos segundos durante la captación de la señal Doppler.

Por otro lado, existen medicamentos de uso común en obstetricia que afectan la hemodinamia fetal y en consecuencia modifican las mediciones obtenidas por ultrasonido Doppler; entre éstos se encuentran los inductores de madurez

pulmonar como la betametasona, que incrementa el flujo diastólico en casos de flujo ausente en arteria umbilical y disminuye el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media. Por otro lado, antihipertensivos como la hidralazina disminuyen el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, mientras que el labetalol lo aumenta. Finalmente, tocolíticos como el nifedipino, disminuyen el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y de la arteria cerebral media, mientras que la ritodrina aumenta el índice de pulsatilidad de esta última (Sayin, Arda, Varol, & Süt, 2010). Por tanto, es importante tomar en cuenta si la mujer embarazada está sujeta a alguna medicación, ya que eso contribuye a una interpretación correcta de los resultados obtenidos con esta técnica.

b) Variabilidad del instrumento

Los equipos de ultrasonido son herramientas complejas, y deben ser ajustados para cada caso y cada estructura a evaluar.

Los ajustes necesarios a realizar en el aparato de ultrasonido son los siguientes: 1) velocidad de repetición de pulsos, escala o tamaño de la onda de velocidad de flujo, 2) velocidad de barrido, 3) ganancias, 4) volumen muestra, 5) filtros.

c) Variabilidad del operador

Cada estructura a la que se aplica el Doppler pulsado tiene especificaciones propias durante la captación del flujo. (TABLA I)

Estudios relacionados

El efecto del sulfato de magnesio en la hemodinamia fetal se ha explorado previamente (Keeley, Wade, Laurent, & Hamann, 1993), sin embargo los estudios realizados tienen múltiples fallas metodológicas que impiden

demostrar que el sulfato de magnesio es el único responsable de las manifestaciones hemodinámicas. Por otra parte, las dosis de sulfato de magnesio utilizadas han sido variadas ya que se han utilizado para fines de tocólisis o de prevención de eclampsia, no para neuroprotección, por lo que hasta el momento no se ha definido con claridad el efecto del sulfato de magnesio sobre la hemodinamia fetal. Tampoco se han estudiado los niveles de magnesio que se alcanzan en el suero materno y fetal con este esquema ni si estos niveles de magnesio guardan una relación con los cambios hemodinámicos fetales.

El primer estudio realizado (Keeley et al., 1993), incluyó una cohorte de 48 embarazos entre las 24 y 35 semanas de gestación y se administró a las madres sulfato de magnesio como tocolítico con un esquema de 4-6 g en bolo intravenoso seguido por una infusión de 2-4 g por hora por 4 a 24 h. En este estudio se midieron la arteria cerebral media (ACM), la arteria umbilical (AU) y las arterias uterinas (Ut), encontrando una disminución en la velocidad del flujo diastólico de la ACM y Ut; sin embargo al mismo tiempo se administró betametasona para inducir madurez pulmonar lo que pudo haber intervenido en este cambio en el patrón hemodinámico. En 2010 realizaron otro estudio similar (Sayin et al., 2010) con 39 pacientes que presentaban trabajo de parto pretérmino entre las 26 y 36 semanas, a las que se les administró sulfato de magnesio en bolo de 4.5 g intravenoso seguido de una infusión de 1gr por hora; estos autores encontraron una disminución en los índices de pulsatilidad de AU, ACM y Ut hasta 48 horas después de la administración del sulfato de magnesio, sin embargo al igual

que en el estudio de Keeley se administró betametasona junto con el sulfato de magnesio.

En el año 2010 publicaron un ensayo clínico aleatorizado (Twickler, McIntire, Alexander, & Leveno, 2010) que incluyó a 38 pacientes con embarazos únicos entre las 24 y 31 semanas de estación, de las cuales a 18 se les administró sulfato de magnesio para neuroprotección y a 20 un placebo midiendo únicamente ACM. En este caso no se encontraron diferencias, sin embargo no reportan el comportamiento de otros vasos fetales o maternos.

Finalmente en 2012 se realizó un cuasi experimento (Farshchian, Rezavand, & Mohammadi, 2012) en 21 pacientes con preeclampsia severa que recibieron sulfato de magnesio para profilaxis de eclampsia a dosis de 4 g en bolo intravenoso, seguido de 10 g intramusculares. Las mediciones se hicieron antes y 20 minutos después de la dosis intravenosa. En este caso se midieron la AU y la ACM, encontrando una disminución en el índice de resistencia de la AU y en el índice de pulsatilidad de la ACM y en el índice cerebro-placentario. Desafortunadamente no se tomaron en cuenta el uso de otros medicamentos, por ejemplo, antihipertensivos que pudieron haber modificado estos parámetros hemodinámicos, tampoco los autores señalan si se utilizó esteroides. Por otra parte, las alteraciones hemodinámicas maternas producidas por la preeclampsia también pudieron modificar los parámetros fetales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sulfato de magnesio ha sido utilizado desde 1960, inicialmente como tocolítico, luego como anticonvulsivo en las madres con preeclampsia severa y su uso habitual tiene más de 4 décadas ya que continúa siendo la mejor elección para estos casos.

Se ha investigado el rol del sulfato de magnesio como neuroprotector en el feto para disminuir las alteraciones del neurodesarrollo en neonatos que sobrevivieron a la prematuridad. Sin embargo a pesar de que algunos estudios han encontrado este efecto protector, se han ignorado ciertos factores que pudieran intervenir en este aparente efecto.

El mecanismo neuroprotector del sulfato de magnesio se debe principalmente a su acción moduladora del receptor de glutamato NMDA en modelos animales. Además de sus efectos neuronales, el sulfato de magnesio es un vasodilatador potente en el ser humano, lo que pudiera intervenir en las respuestas hemodinámicas fetales.

JUSTIFICACION

El sulfato de magnesio es un medicamento de uso común en obstetricia, recientemente se ha recomendado su uso para neuroprotección en fetos destinados a nacer prematuramente.

El mecanismo neuroprotector del sulfato de magnesio se debe principalmente a su acción moduladora del receptor de glutamato NMDA

en modelos animales. Además de sus efectos neuronales se le han adjudicado al sulfato de magnesio otros efectos, como anti-inflamatorio, antioxidante y “estabilizador” vascular, lo cierto es que se conoce su efecto vasodilatador en el ser humano, lo que pudiera intervenir en las respuestas hemodinámicas fetales.

Algunos estudios han demostrado la existencia de cambios hemodinámicos en fetos expuestos al sulfato de magnesio, sin embargo la mayoría de ellos no toman en cuenta otros factores que pueden contribuir a estos cambios. Tampoco se conoce si los cambios hemodinámicos están relacionados con los niveles séricos de magnesio en el feto y/o en la madre.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Existen diferencias en las mediciones hemodinámicas sistémicas entre fetos pretérmino entre las 26.0 y 31.6 semanas de gestación antes y después de la administración de sulfato de magnesio como neuroprotector?
- ¿Existe una correlación entre los cambios hemodinámicos y los niveles séricos de magnesio en recién nacidos pretérmino de las 26.0 y 31.6 semanas de gestación que fueron expuestos a sulfato de magnesio como neuroprotector?

HIPÓTESIS

- La administración del esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector en fetos entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación produce cambios hemodinámicos sistémicos.
- Habrá una disminución en los índices de pulsatilidad de las arterias umbilical, cerebral media, uterinas y ducto venoso, así como una disminución del índice- cerebroplacentario.
- Existe una correlación negativa entre los cambios hemodinámicos y los niveles de magnesio sérico maternos y fetales.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las diferencias en los parámetros hemodinámicos sistémicos en fetos pretérmino entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación antes y después de recibir el esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto del sulfato de magnesio en los parámetros hemodinámicos maternos antes y después de la administración del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección.
- Establecer la correlación entre los niveles de magnesio sérico y la magnitud de los posibles cambios hemodinámicos a determinar.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

TIPOS DE DISEÑOS. Cohorte

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por la participación del investigador Analítico
- b) Por temporalidad del estudio Longitudinal
- b) Por la lectura de los datos Prolectivo
- d) Por el análisis de datos Análítico

LUGAR Y DURACION

LUGAR: Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DURACION: 1 año y 6 meses.

UNIVERSO

Todas las pacientes con embarazo único de 26.0 a 31.6 semanas de gestación que acudan al Instituto Nacional de Perinatología para resolución del embarazo en las siguientes 24 horas, y que se les indique el esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección.

MÉTODO DE MUESTREO:

No probabilístico, de casos consecutivos por conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con embarazos de fetos únicos entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación por fecha de última menstruación segura y confiable y/o US de primer trimestre que serán resueltos en las siguientes 24 horas por cualquier causa materna o fetal y que tengan indicada la administración del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal.

Criterios de no inclusión:

- Fetos con diagnóstico de defectos estructurales y/o cromosomopatías.
- Madre con diagnóstico de insuficiencia renal, insuficiencia hepática, miastenia gravis e hipersensibilidad al magnesio.
- Pacientes con patologías graves e inestables como eclampsia, HELLP, choque (séptico, hipovolémico, cardiogénico).
- Pacientes que reciban manejo con hidralazina, nitratos, aminas vasoactivas y nifedipino.
- Pacientes que hayan recibido esquema de madurez pulmonar con betametasona o dexametasona en las últimas 72 horas.
- Pacientes que no cuenten con consentimiento informado firmado.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable(s) independientes

VARIABLE: ***Esquema de neuroprotección con sulfato de magnesio.***

DEFINICION CONCEPTUAL: Esquema de sulfato de magnesio utilizado específicamente con fines de neuroprotección sugerido por las guías de práctica clínica canadiense y australiana.

DEFINICION OPERACIONAL: Bolo de sulfato de magnesio de 4g en 30 minutos y posteriormente una infusión de 1g por hora del mismo medicamento por 24 horas o hasta la resolución del embarazo.

TIPO DE VARIABLE: Dicotómica

Variable(s) dependientes

VARIABLE: ***Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media.***

DEFINICION CONCEPTUAL: Evaluación cuantitativa de la arteria cerebral media mediante ultrasonido Doppler espectral. Se obtiene del cociente de la velocidad sistólica máxima menos la velocidad al final de la diástole sobre la velocidad media.

DEFINICION OPERACIONAL: La evaluación se realizará vía abdominal con Doppler color y pulsado con transductor convexo sobre un corte axial bajo visualizando el polígono de Willis, con los siguientes parámetros: velocidad 20-40 cm/seg., ángulo menor a 15 grados, tamaño de muestra 2-3 mm, 3 o más ondas que ocupen $\frac{3}{4}$ partes de la pantalla, filtros bajos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Discreta.

VARIABLE: *Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Evaluación cuantitativa de la arteria umbilical mediante ultrasonido Doppler espectral. Se obtiene del cociente de la velocidad sistólica máxima menos la velocidad al final de la diástole sobre la velocidad media.

DEFINICION OPERACIONAL: La evaluación se realizará vía abdominal con Doppler color y pulsado con transductor convexo sobre un asa libre de cordón umbilical con los siguientes parámetros: velocidad 20-40 cm/seg., ángulo menor a 30 grados, tamaño de muestra 2-3 mm, 3 o más ondas que ocupen $\frac{3}{4}$ partes de la pantalla, filtros bajos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Discreta.

VARIABLE: *Índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Evaluación cuantitativa de las arterias uterinas mediante ultrasonido Doppler espectral. Los IP se obtienen del cociente de la velocidad sistólica máxima menos la velocidad al final de la diástole sobre la velocidad media. Posteriormente se suman los IP de ambas arterias y se dividen entre 2.

DEFINICION OPERACIONAL: La evaluación se realizará vía abdominal con Doppler color y pulsado con transductor convexo sobre el plano longitudinal del abdomen a 45 grados de la línea media identificando el cruce entre la arteria iliaca externa y la arteria uterina. La medición se hará 1-2 cm del cruce con los siguientes parámetros: velocidad 30-50 cm/seg., ángulo menor a 30, tamaño de muestra 2-3 mm filtros bajos. El índice de pulsatilidad promedio se obtendrá de dividir los IP de ambas arterias uterinas y dividiéndolo entre 2.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Discreta.

VARIABLE: *Índice de pulsatilidad del ducto venoso.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Evaluación cuantitativa del ducto venoso mediante ultrasonido Doppler espectral. Se obtiene del cociente de la velocidad sistólica máxima menos la velocidad al final de la diástole sobre la velocidad media.

DEFINICION OPERACIONAL: La evaluación se realizará vía abdominal con Doppler color y pulsado con transductor convexo sobre un corte longitudinal del abdomen y tórax fetal con los siguientes parámetros: velocidad mayor 80 cm/seg., ángulo menor a 30 grados, tamaño de muestra 1-2 mm, 3 o más ondas que ocupen $\frac{3}{4}$ partes de la pantalla, filtros bajos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Discreta.

VARIABLE: *Niveles séricos de magnesio.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Cuantificación de magnesio en suero medida en mg/dl.

DEFINICION OPERACIONAL: Cuantificación de magnesio en suero medida en mg/dl. Las muestras serán obtenidas de sangre materna antes del nacimiento y en sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento y serán procesadas en el laboratorio del INPer.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Continua.

VARIABLE: *Índice de pulsatilidad del ducto venoso.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Evaluación cuantitativa del ducto venoso mediante ultrasonido Doppler espectral. Se obtiene del cociente de la velocidad sistólica máxima menos la velocidad al final de la diástole sobre la velocidad media.

DEFINICION OPERACIONAL: La evaluación se realizará vía abdominal con Doppler color y pulsado con transductor convexo sobre un corte longitudinal del abdomen y tórax fetal con los siguientes parámetros: velocidad mayor 80 cm/seg., ángulo menor a 30 grados, tamaño de muestra 1-2 mm, 3 o más ondas que ocupen $\frac{3}{4}$ partes de la pantalla, filtros bajos.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Discreta.

VARIABLE: *Tensión arterial media materna.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Medición de la tensión arterial en mmHg.

DEFINICION OPERACIONAL: Cálculo mediante la fórmula $PAM = (2(PD) + PS)/3$, donde PAM es la presión arterial media, PD es la presión diastólica y PS es la presión sistólica.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Continua.

VARIABLE: *Frecuencia cardíaca materna.*

DEFINICION CONCEPTUAL: Medición en latidos por minuto.

DEFINICION OPERACIONAL: Cuantificación manual de los latidos a nivel de arteria radial por minuto.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Continua.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, en el periodo de marzo de 2015 a diciembre de 2015. Se evaluaron 20 pacientes con embarazos únicos entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación por amenorrea y/o ultrasonido de primer trimestre que acudieron para resolución del embarazo y a quienes se les indicó recibir sulfato de magnesio para neuroprotección fetal.

El esquema utilizado para la neuroprotección fue de 4 gramos de sulfato de magnesio intravenoso administrado durante 30 minutos, seguido de 1 gramo por hora hasta el momento del nacimiento.

Se eligieron aquellas pacientes que no contaran con otros potenciales factores que modificaran la hemodinamia fetal, como aplicación de esteroides (betametasona o dexametasona) en las últimas 72 horas, administración de hidralazina o nifedipino al momento de la toma de las mediciones hemodinámicas, pacientes graves con inestabilidad hemodinámica o con alguna contraindicación para recibir sulfato de magnesio y fetos con defectos estructurales y/o cromosomopatías.

Para las mediciones hemodinámicas se utilizó un ultrasonido portátil Voluson e (General Electric), con un transductor convexo (2-8 MHz). Todas las mediciones ultrasonográficas fueron realizadas por el mismo operador antes de la administración del bolo intravenoso de 4 gramos de sulfato de magnesio y una hora.

Para la evaluación hemodinámica se realizó la siguiente técnica:

- La paciente debe estar semi-sentada con el objeto de evitar la compresión de arteria aorta abdominal y /o arterias ilíacas contra la columna vertebral.
- Preferiblemente el estudio debe realizarse en ausencia de contracciones uterinas.
- Ausencia de movimientos respiratorios maternos y fetales.
- Volumen muestra de 2mm a 4mm, con ampliación suficiente, de manera que el volumen muestra se localice dentro de la luz del vaso.
- Angulo de insonación menor a 30°.
- Se obtienen al menos 3 a 5 ondas de velocidad de flujo consecutivas.
- Ausencia de movimientos maternos y fetales.
- Índices térmico y mecánico por debajo de 1
- Filtro de pared de 70 Hz
- Velocidad de repetición de pulsos de 3-5 kHz
- Intensidad 70 dB.

Al nacimiento se tomó una muestra de sangre periférica de la madre y del cordón umbilical del recién nacido para medir los niveles séricos de magnesio.

La fetometría y las mediciones hemodinámicas adquiridas se extrajeron del equipo y se pasaron a una base de datos junto con el resto de las características clínicas recogidas en la hoja de recolección.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 18, se realizó estadística descriptiva para las características de la población. Para evaluar las diferencias entre los índices de pulsatilidad de los diferentes vasos, la TA media y la FC se analizaron las características de los datos, se corroboró la

normalidad y se realizó una T de Student para muestras relacionadas. Se calculó d de Cohen para medir la magnitud de efecto. Para correlacionar las diferencias de las medidas hemodinámicas con los niveles de magnesio séricos maternos y fetales, previo análisis de los datos y de corroborar una relación monotónica se realizó una correlación de Pearson.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1.- Se ingresaron aquellas pacientes que acudieron para resolución del embarazo entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación y a quienes se les indicó la administración de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal (Bolo de sulfato de magnesio intravenoso 4g en 30 minutos, seguido de 1g intravenoso por hora hasta la resolución del nacimiento).

2.- Se les explicó brevemente el estudio y el proceso de revisión al que se les sometería y se les entregó el consentimiento informado para su lectura y firma.

3.- Se llenó la hoja de recolección con sus datos generales y se tomaron algunos datos del expediente clínico.

4.- Se realizaron las mediciones ultrasonográficas con un ultrasonido Voluson e (General Electric) con un transductor convexo de 6-8 MHz., antes y una hora después de la administración del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección.

- a) Se realizó una fetometría con medición del DBP, CA, CC, y LF para calcular el peso fetal estimado, se midió el índice de líquido amniótico y se corroboró el género fetal.
- b) Con la técnica de medición hemodinámica se evaluaron los siguientes vasos: arteria cerebral media, arteria umbilical, el ducto

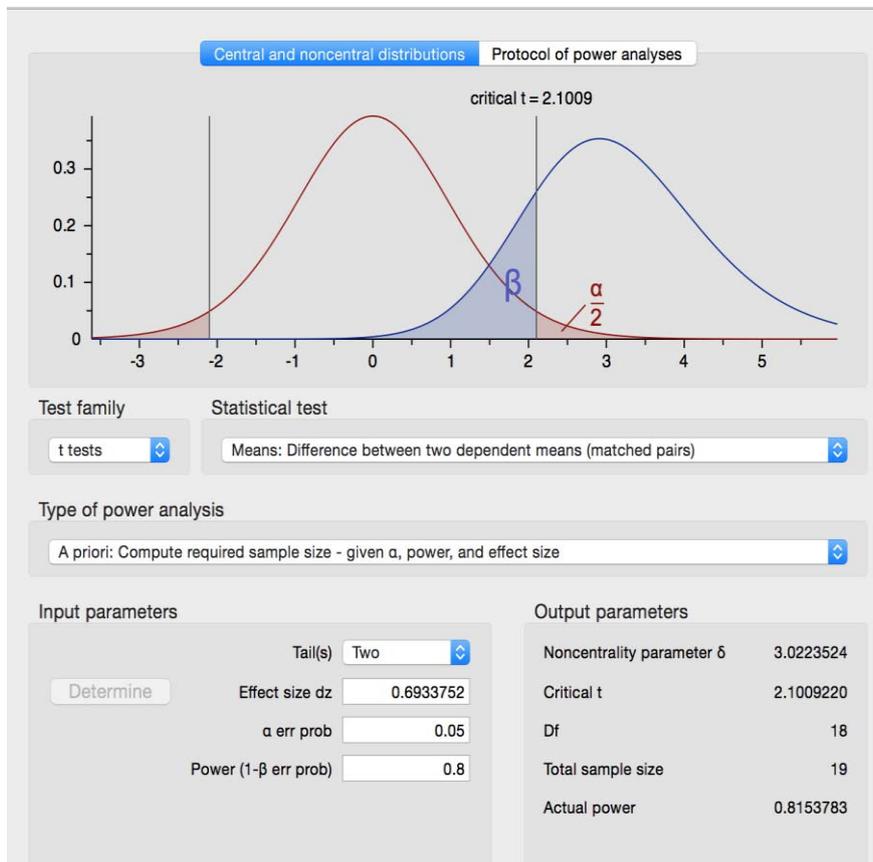
venoso, las arterias uterinas y se calculó el índice cerebro-placentario.

c) Se midieron la tensión arterial y la frecuencia cardiaca maternas y se calculó la tensión arterial media.

1. Se extrajeron los datos del ultrasonido y se llenó la base de datos.
2. Se realizó el análisis estadístico.
3. Se realizó el análisis y la redacción del trabajo final para su presentación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en el programa **G* Power** versión 3.1.9.2 y se estimó en base a la una diferencia de medias de medidas relacionadas, con un poder del 80%, un nivel de confianza del 95% y un tamaño del efecto mediano, obteniendo un total de 19 pacientes.



RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes que contaron con los criterios previamente descritos, cuyas características demográficas se muestran en la TABLA II. La media de la edad materna fue de 30.25 años \pm 7.09, la edad gestacional promedio fue de 29.1 semanas \pm 1,16. Las indicaciones para resolución del embarazo fueron: ruptura prematura de membranas (n=11), trabajo de parto pretérmino en fase activa (n=4), restricción del crecimiento intrauterino (n=2), preeclampsia (n=2) e incompetencia ístmico-cervical (n=1)^(FIGURA 2)

Se realizó una prueba de *t* de Student para muestras relacionadas para conocer las diferencias en los índices de pulsatilidad de los diferentes vasos maternos y fetales propuestos ^(TABLA III). Los resultados indican que el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media antes de (\bar{x} 1,86 \pm 0,32) fue significativamente diferente al IP después de la aplicación del sulfato de magnesio (\bar{x} 1,74 \pm 0,30), $t(19)=2,48$, $p<0.05$. El tamaño del efecto calculado, *d* de Cohen, fue de 0.41 considerado como un tamaño del efecto pequeño o mínimo.

El IP de la arteria umbilical antes de (\bar{x} 1,00 \pm 0,23) fue significativamente diferente al IP después de la aplicación del sulfato de magnesio (\bar{x} 0,92 \pm 0,20), $t(19)=2,92$, $p<0.05$. El tamaño del efecto calculado, *d* de Cohen, fue de 0.29 considerado como un tamaño del efecto pequeño o mínimo.

El IP del ducto venoso antes de (\bar{x} 0,41 \pm 0,12) fue significativamente diferente al IP después de la aplicación del sulfato de magnesio (\bar{x} 0,51 \pm 0,16), $t(19)=-$

2,71, $p < 0.05$. El tamaño del efecto calculado, d de Cohen, fue de 0.70 considerado como un tamaño del efecto mediano.

El IP medio de las arterias uterinas antes (\bar{x} 1,02 \pm 0,33) fue significativamente diferente al IP después de la aplicación del sulfato de magnesio (\bar{x} 0,84 \pm 0,20), $t(19)=2,61$, $p < 0.05$. El tamaño del efecto calculado, d de Cohen, fue de 0.65 considerado como un tamaño del efecto mediano.

Finalmente el índice cerebro-placentario (ICP) antes (\bar{x} 1,95 \pm 0,51) no fue estadísticamente diferente al ICP después de la aplicación del sulfato de magnesio (\bar{x} 1,97 \pm 0,47), $t(19)=-0,27$, $p=0.785$.

Posteriormente fueron comparados también otros parámetros como la tensión arterial media (TAM) y la frecuencia cardiaca maternas (FC) ^(TABLA IV), utilizando también la prueba de t de Student para medidas relacionadas encontrando que la frecuencia cardiaca materna previa (\bar{x} 78,40 \pm 4,88) fue significativamente diferente a la FC (\bar{x} 80,60 \pm 4,59) posterior a la aplicación del sulfato de magnesio, $t(19)$, $p < 0,05$, con un tamaño del efecto (d de Cohen) de -0,46 que corresponde a una magnitud del efecto pequeño. No se encontraron diferencias en la tensión arterial media antes (\bar{x} 82,4 \pm 9,34) y después (\bar{x} 81,40 \pm 5,53) de la administración del sulfato de magnesio $t(29)=0,83$, $p=0,383$.

Se realizó una correlación de Pearson calculando los coeficientes de correlación entre los niveles de magnesio en sangre materna y la diferencia entre los índices de pulsatilidad de cada uno de los vasos. Los resultados se muestran en la tabla 4 donde se observa que no hubo correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables.

Tampoco se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de magnesio en sangre del cordón umbilical y la diferencia entre los índices de pulsatilidad de cada uno de los vasos (TABLA V).

Se realizó una *t* de Student para medidas independientes para conocer las diferencias entre los niveles de magnesio en sangre materna (\bar{x} 2,84±0,41) y los niveles de magnesio en sangre del cordón umbilical (\bar{x} 1,87±0,17), $t(18)=9,76$, $p=0,000$ encontrando diferencias estadísticamente significativas (TABLA VI).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demostraron que existen diferencias significativas en los índices de pulsatilidad a nivel materno y fetal antes y después de la aplicación del esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación. Los índices de pulsatilidad disminuyeron a nivel de la arteria cerebral media, la arteria umbilical y las arterias uterinas, lo que pudiera traducirse en un efecto vasodilatador. Por otra parte, se observó un efecto inverso a nivel del ducto venoso con un aumento en el índice de pulsatilidad que puede ser explicado por un aumento en el flujo sanguíneo a nivel este vaso ocasionado por la disminución de las resistencias tanto placentarias como a nivel central en el feto (Baschat & Harman, 2006).

Se han hipotetizado múltiples mecanismos neuroprotectores a nivel fetal además del de los receptores NMDA, debido a que existen otros mecanismos de daño neurológico como la inflamación, la hipoxia y la generación de radicales libres, por lo que otros efectos del sulfato de magnesio pudieran estar relacionados con propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias (Suzuki-Kakisaka et al., 2013) y hemodinámicas (Rees et al., 2011). Nuestros hallazgos apoyan este último mecanismo que pudiera atenuar el daño relacionado con la hipoxia.

Por otra parte, en estudios previos realizados en mujeres con preeclampsia se observaron diferencias en la tensión arterial con una disminución significativa de ésta luego de la administración de sulfato de magnesio (Singh, O'Donovan, Coulter-Smith, & Geary, 2005), (Shokry, Elsedfy, Bassiouny, Anmin, & Abozid, 2010), sin embargo en nuestro estudio no se corroboró este hallazgo. Esto puede explicarse porque en dichos estudios no fueron considerados otros

medicamentos administrados a la par del sulfato de magnesio y en nuestro estudio nos aseguramos de que no hubiera otros factores que alteraran la hemodinamia en nuestras pacientes. La frecuencia cardiaca materna si fue estadísticamente diferente con un ligero aumento luego de administración del sulfato de magnesio, este efecto es esperado por la disminución de las resistencias vasculares ya descrito a nivel materno.

No se encontró una correlación entre las diferencias de los índices de pulsatilidad y los niveles de magnesio en sangre materna y en sangre del cordón umbilical, esto es esperado ya que el magnesio es un ion que participa en múltiples acciones intracelulares y cuya regulación es multifactorial, por lo que estudios previos coinciden en que los niveles séricos de magnesio no siempre correlacionan con la eficacia terapéutica del medicamento a menos que la función renal se encuentre alterada en cuyo caso puede acumularse en el organismo (Reinhart, 1988).

Por otra parte se observaron diferencias significativas en los niveles de magnesio a nivel materno y fetal, siendo mayores a nivel materno. El sulfato de magnesio cruza la placenta fácilmente y por lo tanto los niveles maternos y fetales reportados son muy similares, sin embargo existe una aparente regulación a nivel placentario y a nivel del riñón fetal que bajo circunstancias normales impiden que el sulfato de magnesio se acumule en el feto (Skajaa, 1990). Es probable que por esa razón que varios estudios han reportado que no existe una correlación entre la aplicación de sulfato de magnesio como neuroprotector y resultados perinatales adversos como hipotonía y dificultad respiratoria al nacimiento (Noone, Kieran, & Molloy, 2012), (Johnson et al., 2012).

Los resultados de nuestra investigación demuestran que existe un efecto aparentemente vasodilatador del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal entre las 26.0 y las 31.6 semanas de gestación. Aunque la magnitud del efecto fue mediano pudieramos considerarlo como uno de los mecanismos neuroprotectores en el feto, ya que la vasodilatación podría disminuir la hipoxia fetal.

Este hallazgo puede dar pie a nuevas investigaciones donde quizá la vasodilatación transitoria repetida en múltiples ocasiones, sobre todo en aquellos fetos donde sabemos que las resistencias se encuentran aumentadas (RCIU), pueden mejorar la hipoxia y por lo tanto el daño neuronal a largo plazo.

CONCLUSIONES

La aplicación del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal antes de las 32 semanas produce cambios hemodinámicos tanto a nivel materno como fetal. Estos cambios aparentemente vasodilatadores pudieran ser uno de los mecanismos por los cuales el sulfato de magnesio disminuye el daño neurológico atenuando la hipoxia.

Los niveles de magnesio en sangre materna y fetal no correlacionan con la magnitud de los cambios hemodinámicos encontrados.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Con riesgo mayor al mínimo

FIGURA 1
ESQUEMA GENERAL DEL PROYECTO

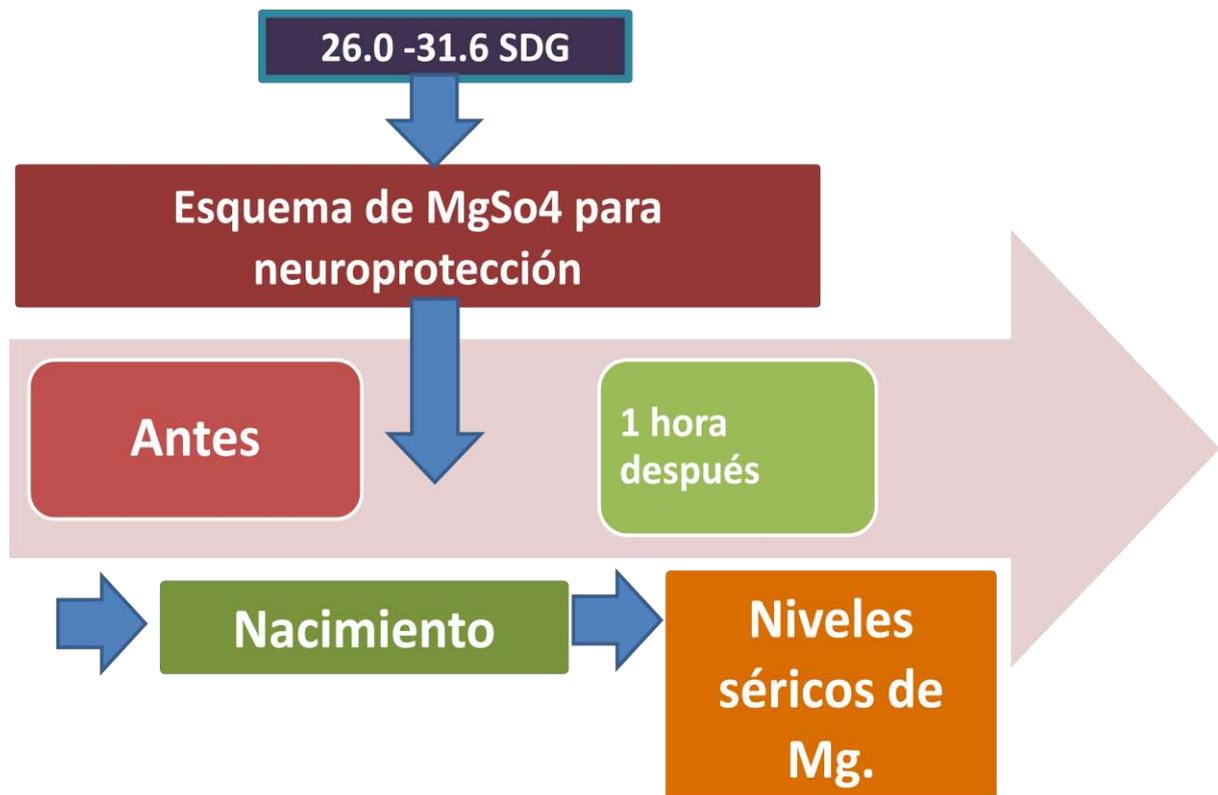


FIGURA 2

Patologías por las cuales se resolvieron los embarazos

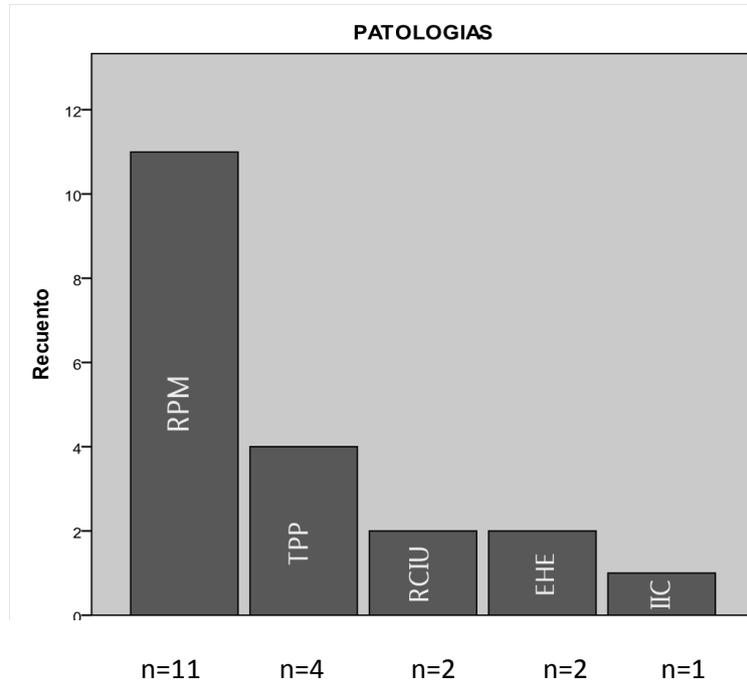


TABLA I

Evaluación Doppler de la hemodinamia fetal. Especificaciones técnicas

Estructura Vascolar	Especificación
Arteria y vena umbilicales	En asa libre de cordón El menor ángulo de insonación posible
Arteria uterina	Corte parasagital de la pelvis materna 1 cm arriba de la AIE o en tronco principal en caso de bifurcación por debajo de la AIE Ángulo de insonación menor a 30 grados.
Arteria cerebral media	Corte transverso a la altura de las alas del esfenoides. A 1cm del polígono Ángulo menor a 15 grados No ejercer presión
Ducto venoso	Corte transverso o sagital del abdomen fetal El menor ángulo de insonación posible

TABLA II
Características Generales de la Población

Variable	Media±DE	IC 95%
Edad Materna (años)	30,25 ± 7,09	26,92-33,57
Edad Gestacional (semanas)	29,1 ± 1,16	28,55-29,64
Peso Materno (kilogramos)	77,19 ± 9,98	72,52-81,86
Talla Materna (metros)	1,56 ± 0,043	1,54-1,58

TABLA III
Diferencias en los índices de pulsatilidad antes y después de la aplicación del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección

IP vaso	Antes (media ± DE)	Después(media ± DE)	t	Magnitud del efecto de Cohen	P
Arteria Cerebral Media	1,86 ± 0,32	1,74 ± 0,30	2,48	d(0,41)	0,02
Arteria Umbilical	1,00 ± 0,23	0,92 ± 0,20	2,92	d(0,29)	0,01
Ducto Venoso	0,41 ± 0,12	0,51 ± 0,16	-2,71	d(-0,70)	0,01
Arterias Uterinas	1,02 ± 0,33	0,84 ± 0,20	2,61	d(0,65)	0,02
Índice Cerebro-placentario	1,95 ± 0,51	1,97 ± 0,47	-0,27	d(-0,04)	0,78

TABLA IV

Diferencias en la TA media y la frecuencia cardiaca materna antes y después de la aplicación del esquema de sulfato de magnesio para neuroprotección

Variable	Antes (media ± DE)	Después(media ± DE)	t	Magnitud del efecto de Cohen	P
TA Media (mmHg)	82.4 ± 9.3	81.4 ± 5.5	0.83	--	0.383
Frecuencia Cardiaca (lpm)	78.40 ± 4.9	80.6 ± 4.6	-2.72	-0.46	0.013

TABLA V

Correlación entre niveles de Mg en sangre materna y la diferencia de los índices de pulsatilidad

Vaso	r	P	N
Arteria Cerebral Media	-0,177	0,455	20
Arteria Umbilical	-0,173	0,465	20
Ducto Venoso	0,100	0,675	20
Promedio de Arterias Uterinas	-0,156	0,512	20
Índice Cerebro-placentario	-0,060	0,801	20

TABLA VI
Correlación entre niveles de Mg en sangre de cordón umbilical y la
diferencia de los índices de pulsatilidad

Vaso	r	P	gL
Arteria Cerebral Media	-0,305	0,192	20
Arteria Umbilical	0,069	0,773	20
Ducto Venoso	-0,041	0,862	20
Promedio de Arterias Uterinas	-0,053	0,823	20
Índice Cerebro-placentario	-0,236	0,316	20

TABLA VII
Diferencias entre los niveles de magnesio en sangre materna y sangre del
cordón umbilical

Sangre Materna (media ± DE)	Sangre del Cordón Umbilical (media ± DE)	t	Magnitud del efecto de Cohen	P
2,84 ± 0,41	1,87 ± 0,17	9,76	d(3.09)	0,000

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfirevic, Z., & Neilson, J. P. (1996). The current status of Doppler sonography in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 8(2), 114–118. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8734126
2. Bain, E., Bubner, T., Ashwood, P., Crowther, C. A., & Middleton, P. (2013). Implementation of a clinical practice guideline for antenatal magnesium sulphate for neuroprotection in Australia and New Zealand. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 53(1), 86–9. doi:10.1111/ajo.12008
3. Bain, E., Middleton, P., & Crowther, C. a. (2012). Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD009302. doi:10.1002/14651858.CD009302.pub2
4. Baschat, A. A. (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 37(5), 501–514. doi:10.1002/uog.9008
5. Baschat, A. A., & Harman, C. R. (2006). Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 18, 156–163. doi:10.1097/01.gco.0000192988.07471.f9

6. Basu, S. K., Chickajajur, V., Lopez, V., Bhutada, A., Pagala, M., & Rastogi, S. (2012). Immediate clinical outcomes in preterm neonates receiving antenatal magnesium for neuroprotection. *Journal of Perinatal Medicine*, *40*(2), 185–189. doi:10.1515/JPM.2011.094
7. Cahill, A. G., & Caughey, A. B. (2009). Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *200*(6), 590–594. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.003
8. D., M., P., Y., G., D., Maulik, D., Yarlagadda, P., & Downing, G. (1990). Doppler velocimetry in obstetrics. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *17*(1), 163–186. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L20199131\http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=08898545&id=doi:&atitle=Doppler+velocimetry+in+obstetrics&stitle=OBSTET.+GYNECOL.+CLIN.+NORTH+AM.&title=Obstetrics+and+Gyne>
9. du Plessis, A. J. (2009). Cerebral Blood Flow and Metabolism in the Developing Fetus. *Clinics in Perinatology*, *36*(3), 531–548. doi:10.1016/j.clp.2009.07.002
10. Enaruna, N. O., Ande, A., & Okpere, E. E. (2013). Clinical significance of low serum magnesium in pregnant women attending the University of Benin Teaching Hospital. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *16*(4), 448–453. doi:http://dx.doi.org/10.4103/1119-3077.116887
11. Farshchian, N., Rezavand, N., & Mohammadi, S. (2012). Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *Journal of Clinical Imaging Science*, *2*(4), 85. doi:10.4103/2156-7514.105269

12. Haan, H. H. De, Gunn, A. J., Williams, C. E., Heymann, M. A., & Gluckman, P. D. (n.d.). reduce cerebral injury, 18–27.
13. Hernandez-Andrade, E., Benavides Serralde, J. A., & Cruz-Martinez, R. (2012). Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenatal Diagnosis*, 32(2), 103–112. doi:10.1002/pd.2913
14. Hunter, L. A., & Gibbins, K. J. (2011). Magnesium Sulfate: Past, Present, and Future. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 56(6), 566–574. doi:10.1111/j.1542-2011.2011.00121.x
15. James, M. F. M. (2010). Magnesium in obstetrics. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.11.004
16. Johnson, L. H., Mapp, D. C., Rouse, D. J., Spong, C. Y., Mercer, B. M., Leveno, K. J., ... Caritis, S. N. (2012). Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. *Journal of Pediatrics*, 160(4), 573–577. doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.016
17. Keeley, M. M., Wade, R. V, Laurent, S. L., & Hamann, V. D. (1993). Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulfate tocolysis. *Obstet Gynecol*, 81(2), 191–194. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8423948
18. Kurjak, A., Kupesic, S., & Zudenigo, D. (1994). Doppler ultrasound in all three trimesters of pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 6, 472–478. doi:10.1097/00001703-199410000-00014

19. L.W., D., C.A., C., Middleton, P., Marret, S., & Rouse, D. (2009). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane Library*, (1), 1–96. doi:10.1002/14651858.CD004661.pub3.Copyright
20. Levene, M., Blennow, M., Whitelaw, a, Hankø, E., Fellman, V., & Hartley, R. (1995). Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 73(3), F174–F177.
21. Magnesium, A., For, S., & Prevention, T. H. E. (2012). Antenatal Magnesium Sulfate for the Prevention of, 200(6), 595–609. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.005.ANTENATAL
22. Mittendorf, R., Covert, R., Boman, J., Khoshnood, B., Lee, K. S., & Siegler, M. (1997). Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total pediatric mortality? *Lancet*, 350(9090), 1517–1518.
23. Noone, D., Kieran, E., & Molloy, E. J. (2012). Serum magnesium in the first week of life in extremely low birth weight infants. *Neonatology*, 101(4), 274–277. doi:10.1159/000335240
24. Penrice, J., Amess, P. N., Punwani, S., Wylezinska, M., Tyszczuk, L., D’Souza, P., ... Reynolds, E. O. (1997). Magnesium sulfate after transient hypoxia-ischemia fails to prevent delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*, 41(3), 443–447. doi:10.1203/00006450-199703000-00025
25. Pharmacology, C., & Skajaa, K. (1990). Effects of magnesium on isolated human fetal and maternal uteroplacental vessels, 551–559.

26. Rees, S., Harding, R., & Walker, D. (2011). The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(6), 551–563. doi:10.1016/j.ijdevneu.2011.04.004
27. Reinhart, R. A. (1988). Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Archives of Internal Medicine*, 148(11), 2415–2420. doi:10.1001/archinte.1988.00380110065013
28. Salihagić-Kadić, A., Medić, M., Jugović, D., Kos, M., Latin, V., Kusan Jukić, M., & Arbeille, P. (2006). Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia--implications for the prevention of brain damage. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 19(July), 387–396. doi:10.1080/14767050600637861
29. Salinger, D. H., Mundle, S., Regi, A., Bracken, H., Winikoff, B., Vicini, P., & Easterling, T. (2013). Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: Are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120(7), 894–900. doi:10.1111/1471-0528.12222
30. Saver, J. L. (2010). Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Pharmacotherapy*, 30(7 Pt 2), 62S–9S. doi:10.1592/phco.30.pt2.62S
31. Sayin, N. C., Arda, S., Varol, F. G., & Süt, N. (2010). The effects of ritodrine and magnesium sulfate on maternal and fetal Doppler blood flow patterns in women with preterm labor. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 152(1), 50–54. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.021

32. Schendel, D. E., Berg, C. J., Yeargin-Allsopp, M., Boyle, C. A., & Decoufle, P. (1996). Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *Jama*, 276(22), 1805–1810. doi:10.1001/jama.276.22.1805
33. Seo, J. W., & Park, T. J. (2008). Magnesium metabolism. *Electrolyte and Blood Pressure*. doi:10.1007/BF02269144
34. Sherman, R., Armory, P., Moody, P., Hope, T., & Mahajan, R. P. (2003). Effects of magnesium sulphate on cerebral haemodynamics in healthy volunteers: A transcranial Doppler study. *British Journal of Anaesthesia*, 91(2), 273–275. doi:10.1093/bja/aeg170
35. Shokry, M., Elsedfy, G. O., Bassiouny, M. M., Anmin, M., & Abozid, H. (2010). Effects of antenatal magnesium sulfate therapy on cerebral and systemic hemodynamics in preterm newborns. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89(6), 801–806. doi:10.3109/00016341003739542
36. Singh, J., O'Donovan, M., Coulter-Smith, S. D., & Geary, M. (2005). An audit of the use of magnesium sulphate in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology : The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 25(1), 15–17. doi:10.1080/01443610400022538
37. Smith, G. C., & McEwan, H. P. (1997). Use of magnesium sulphate in Scottish obstetric units. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104(1), 115–116.
- Retrieved from
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=8988709>

38. Solaroglu, A., Suat Dede, F., Gelisen, O., Secilmis, O., & Dede, H. (2011). Neuroprotective effect of magnesium sulfate treatment on fetal brain in experimental intrauterine ischemia reperfusion injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24(10), 1259–1261. doi:10.3109/14767058.2011.572202
39. Souza, A. S. R., Amorim, M. M. R., Coutinho, I. C. a N. C., Lima, M. M. D. S., Noronha Neto, C., & Figueroa, J. N. (2010). Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy : Official Journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, 29(2), 123–134. doi:10.3109/10641950902875772
40. Suzuki-Kakisaka, H., Sugimoto, J., Tetarbe, M., Romani, A. M., Ramirez Kitchen, C. M., & Bernstein, H. B. (2013). Magnesium Sulfate Increases Intracellular Magnesium Reducing Inflammatory Cytokine Release in Neonates. *American Journal of Reproductive Immunology*, 70(3), 213–220. doi:10.1111/aji.12118
41. Twickler, D. M., McIntire, D. D., Alexander, J. M., & Leveno, K. J. (2010). Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 115(1), 21–5. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c4f7c1
42. Vormann, J. (2003). Magnesium: Nutrition and metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*. doi:10.1016/S0098-2997(02)00089-4

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A) TEXTO INFORMATIVO

Título del Protocolo: **“Cambios hemodinámicos en fetos pretérmino de las 26.0 a las 31.6 semanas de gestación que reciben esquema de sulfato de magnesio como neuroprotector”**.

Nombre del Investigador principal: Dra. Sandy Centeno Del Toro. / Dr. Mario Guzmán Huerta

Teléfono para localización en el INPer: 55 5520 9900 ext. 112 y 480.

Teléfono para localización fuera del INPer: 5555087986.

Nombre del Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Alejandro Martínez Juárez

Teléfono para localización en el INPer: 55 5520 9900 Ext 216

Introducción

Usted ha sido seleccionada para formar parte de un estudio de investigación sobre los cambios a nivel de los vasos sanguíneos de los bebés ya que le ha sido indicada la administración de sulfato de magnesio. Antes de que decida participar es importante que entienda por qué se está realizando esta investigación y lo que implica. Tómese el tiempo necesario para decidir si desea o no participar y discuta su participación con su familia y su médico si así lo desea. Lea esta carta de consentimiento informado con cuidado y haga cualquier pregunta que tenga, de manera que pueda tomar una decisión informada sobre su participación.

No está obligada a tomar parte de este estudio y si decide no hacerlo la atención médica que se le proporcionará no se verá afectada de ninguna manera. Por otra parte, usted puede retirar su consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento, sin que tampoco repercuta en la calidad de su atención. Sin después de leer este documento decide participar se le pedirá que firme esta hoja y se le entregará una copia. La realización de este estudio ha sido aprobada y supervisada por el Comité de Ética de este hospital, quienes son un grupo de expertos que revisan detalladamente los protocolos de estudio y el riesgo para los sujetos que participan.

Este estudio tiene el objetivo de buscar si la administración de sulfato de magnesio a las mamás de los bebés que nacerán de manera prematura, produce algunos cambios hemodinámicos (en los vasos sanguíneos) después de su administración. Estos cambios serán medidos mediante ultrasonido antes y después de aplicar el medicamento.

Procedimientos

¿En qué consistirá su participación en el estudio? Al aceptar participar en este estudio usted autoriza que se le realicen mediciones de los vasos sanguíneos de su bebé por ultrasonido antes y después de que se aplique el sulfato de magnesio por su vena para proteger el cerebro de su bebé, la indicación de este medicamento y su administración estarán a cargo de su médico tratante. También autoriza que se

tome una muestra de sangre suya y del cordón umbilical de su bebé una vez que el cordón esté pinzado y el bebé se encuentre separado de éste. La cantidad de sangre que se le tomará a usted y al cordón umbilical es de 5 mililitros (una jeringa pequeña) para cada uno.

¿Quiénes no participan en este estudio? No participarán aquellas mujeres que tengan más de 32 semanas de gestación y aquellas que no reciban el sulfato de magnesio o a las que no se les puedan realizar las mediciones de ultrasonido por cualquier situación.

¿Qué responsabilidades tiene usted en el estudio? Permitir la realización de los ultrasonidos y la toma de las muestras de sangre correspondientes.

¿Cuánto tiempo durará su participación en el estudio? Durará desde el momento que decida participar hasta el nacimiento de su hijo en este hospital.

¿Cuáles son los riesgos generales por participar en este estudio de investigación? No existe evidencia de que las mediciones ultrasonográficas ocasionen algún daño a usted o a su bebé. La toma de la muestra de sangre será como cualquier otra que le haya sido tomada antes, puede ocasionar dolor, ligera hinchazón o la formación de un moretón al retirar la aguja. La muestra del cordón umbilical no afectará a su bebé ya que está se tomará cuando el bebé esté completamente separado de él.

¿Cuál será su beneficio al participar en este estudio? Las mediciones que se hagan la sangre y mediante el ultrasonido serán reportadas y almacenadas en su expediente clínico sin embargo **no** se podrán tomar decisiones sobre su manejo en base a estos resultados.

¿Cuánto le costará este estudio? Es importante aclarar que todos los estudios que se le realizarán a usted y a su hijo serán los que de manera habitual se realizan como parte de la atención que ofrece en el Instituto Nacional de Perinatología, a excepción de una medición en sangre de niveles de magnesio que implica la toma de una muestra de sangre suya y una del cordón umbilical de su bebé al nacimiento. Por lo tanto esta última muestra al igual que las mediciones de ultrasonido no tendrán costo para usted, fuera de ello se le cobrará la atención de su parto, los días de hospitalización suyos y de su hijo, así como las pruebas que sean necesarias de acuerdo a los estándares establecidos y según su nivel socioeconómico.

¿Mis datos personales serán revelados o publicados? Es muy importante informarle que tanto los resultados de las pruebas que se le realicen, así como todos los documentos que se generen con sus datos o que la identifiquen son estrictamente confidenciales. Estos datos estarán archivados en el departamento de Investigación de Medicina Fetal de este Instituto y sólo podrán acceder a ellos los miembros del departamento. Los datos obtenidos **sin** su información personal serán publicados para fines de investigación. Sus datos personales están protegidos por el Aviso de Privacidad Institucional y usted tendrá derecho a conocer los resultados de nuestra investigación cuando estos se encuentren disponibles.

Ante cualquier duda o pregunta puede usted dirigirse con los investigadores, o bien con el comité de ética a través de los datos proporcionados en la parte inicial de este consentimiento.

