



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NO TRATAMIENTO Y SU
IMPACTO EN EL DESCENLACE POSTNATAL DE RECIEN NACIDOS
PRETÉRMINO MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN,
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA”.**

T E S I S

para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CARMEN MARIELA GALINDO MAYORGA

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización
en Neonatología

DRA. MARIA GRACIELA HERNÁNDEZ PELAEZ

Asesora de Tesis

DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO

Asesora Metodológica



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2023



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:

**“USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NO TRATAMIENTO Y SU
IMPACTO EN EL DESCENLACE POSTNATAL DE RECIEN NACIDOS
PRETÉRMINO MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN, ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA”.**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. MARIA GRACIELA HERNÁNDEZ PELAEZ
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DEDICATORIA

A mi familia, quienes por ellos soy lo que soy. A mis padres y hermanos por su apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda en todo momento, me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, carácter, perseverancia y empeño para conseguir mis metas; por permitirme llegar a este momento de mi vida profesional. En especial a María Eugenia, que hasta el último momento fuiste fuente de apoyo y cariño, donde quiera que estes, gracias por siempre creer en mí.

A mis compañeros, por las experiencias y aprendizaje juntos, es especial a aquellos que más que compañeros se volvieron mis hermanos, gracias por el apoyo incondicional en este camino, y el permitirme entrar en sus vidas durante estos dos años.

A todos los médicos que fueron maestros, por su dedicación y paciencia a lo largo de este camino, por siempre motivarnos a dar lo mejor de nosotros, en especial a la Dra. María Graciela Hernández Peláez, por su apoyo incondicional, conocimientos y buena disposición en todo momento para realización de este trabajo, por motivarme cada día a ser mejor médico; así como a la Dra. Silvia Romero Maldonado por su paciencia, apoyo y asesoría en este proyecto.

Finalmente, a mis pacientes, por permitirme aprender de ellos y ayudarme a crecer como personal y profesionalmente, por demostrar que a pesar de las adversidades, todo es posible.

INDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ANTECEDENTES.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	17
REFERENCIAS	18
ANEXOS.....	21

RESUMEN

Antecedentes: El parto pretérmino representa el principal factor para desenlace adverso en el recién nacido, asociándose a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal. Existen intervenciones específicas para disminuir la morbi-mortalidad perinatal. Una de ellas es el uso del sulfato de magnesio para reducir el riesgo de parálisis cerebral, sin embargo poco se ha descrito sobre sus efectos secundarios.

Objetivo: Determinar si la exposición antenatal al sulfato de magnesio, en comparación con la no aplicación de la terapia, se asocia a mejor desenlace neonatal.

Material y métodos: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte que incluyó a todo recién nacido prematuro con edad gestacional menor o igual de 32 semanas en un periodo de 3 años, con y sin aplicación antenatal de sulfato de magnesio; se realizaron dos grupos: Grupo con SO₄Mg y Grupo No-SO₄Mg, incluyendo variables demográficas y analizando la morbimortalidad durante su estancia hospitalaria. Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable y para la comparación entre grupos, t de student (distribución normal) o U Mann Whitney (libre distribución) y Chi² para las nominales.

Resultados: Se incluyeron un total de 269 pacientes dividiendo la muestra en Grupo Con SO₄Mg antenatal 55.76% (n=150) y Grupo No-SO₄Mg antenatal 44.23% (n=119). Hubo diferencia en edad gestacional SO₄Mg 29.17±1.72 SDG versus No-SO₄Mg 29.69±1.54 SDG (p<0.011), diferencia en peso al nacimiento, con SO₄Mg 1057.1±293 gramos, No-SO₄Mg 1156.14±312 gramos (p < 0.008), el grupo con SO₄Mg recibieron más esteroides (p<0.000) y el nacimiento vía cesárea más frecuente (p< 0.02). El grupo de SO₄Mg tuvo un riesgo mayor a aplicación de surfactante con un OR 1.95 IC⁹⁵ (1.121 a 3.392), con mayor presencia de SDR con OR 2.74 IC⁹⁵ (1.06 a 6.98). No hubo diferencia en el resto de morbimortalidad.

Conclusión: El grupo expuesto a SO₄Mg requirió mayor necesidad de maniobras de reanimación, requirieron mayor aplicación de surfactante a pesar de que fue el grupo que recibió mayor aplicación de esteroide prenatal. No hubo efectos secundarios asociados, sin embargo al ser un estudio retrospectivo tiene esta debilidad, por consiguiente lo ideal es realizar un ensayo clínico aleatorizado cegado para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia del medicamento.

Palabras claves: Parto pretérmino, sulfato de magnesio, neuroprotección, reanimación neonatal, mortalidad neonatal, morbilidad neonatal.

ABSTRACT

Background: Preterm birth represents the main factor for adverse outcome in the newborn, being associated with a higher risk of neonatal morbidity and mortality. There are specific interventions to reduce perinatal morbidity and mortality. One of them is the use of magnesium sulfate to reduce the risk of cerebral palsy, however little has been described about its side effects.

Objective: To determine whether antenatal exposure to magnesium sulfate, compared with no therapy, is associated with a better neonatal outcome.

Material and methods: Case-control study nested in a cohort that included all premature newborns with gestational age less than or equal to 32 weeks in a period of 3 years, with and without antenatal application of magnesium sulfate; Two groups were made: Group with MgSO₄ and Group No-Mg SO₄, including demographic variables and analyzing morbidity and mortality during their hospital stay. Measures of central tendency and dispersion were performed according to the type of variable and for the comparison between groups, student's t (normal distribution) or U Mann Whitney (free distribution) and Chi² for the nominal ones.

Results: A total of 269 patients were included, dividing the sample into Group With antenatal SO₄Mg 55.76% (n=150) and Group No-antenatal MgSO₄ 44.23% (n=119). There was a difference in gestational age MgSO₄ 29.17±1.72 WGA versus Non-MgSO₄ 29.69±1.54 WGA (p<0.011), difference in birth weight, with MgSO₄ 1057.1±293 grams, Non- MgSO₄ 1156.14±312 grams (p < 0.008), the MgSO₄ group received more steroids (p<0.000) and more frequent cesarean delivery (p<0.02). The MgSO₄ group had a higher risk of applying surfactant with an OR 1.95 IC95 (1.121 to 3.392), with a greater presence of RDS with OR 2.74 IC 95 (1.06 to 6.98). There was no difference in the rest of morbidity and mortality.

Conclusion: The group exposed to MgSO₄ required a greater need for resuscitation maneuvers, they required a greater application of surfactant despite the fact that it was the group that received a greater application of prenatal steroid. There were no associated side effects, however, being a retrospective study it has this weakness, therefore the ideal is to carry out a blinded randomized clinical trial to evaluate the efficacy, safety and tolerance of the drug.

Key words: Preterm birth, magnesium sulfate, neuroprotection, neonatal resuscitation, neonatal mortality, neonatal morbidity.

ANTECEDENTES

Prematuridad como problema de salud

El parto pretérmino se define como aquel que se presenta después de la semana 20 y antes de la semana 37 de gestación ^{2,3}, siendo el principal factor para desenlaces adversos en el recién nacido; se considera que un 10-15% de todos los nacimientos son partos pretérminos (15 millones de nacimientos al año), y representa la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal, específicamente, se asocia a mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, trastornos del neurodesarrollo a largo plazo, entre otras complicaciones asociadas. ^{1,3}.

La incidencia de esta morbilidad puede reducirse a través de intervenciones específicas aplicadas en embarazada cuando el parto pretérmino es inevitable ¹.

A pesar de los esfuerzos e intervenciones para la prevención y manejo temprano del parto pretérmino en últimos años, la prevalencia de parálisis cerebral y discapacidad motora se ha incrementado ³.

Sulfato de magnesio y papel como neuroprotector

El magnesio es un micronutriente que interviene en diversas vías bioquímicas; se considera un ion importante para el desarrollo celular y función normal del cuerpo, jugando un papel importante en el metabolismo energético, síntesis de ácidos nucleicos, regulación de la adenilciclase, contracción muscular, tono vasomotor, excitabilidad cardíaca, actividad neuronal y liberación de neurotransmisores ^{3,7,8}.

Hay diversas teorías que respaldan la efectividad del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, pero el mecanismo exacto de acción aún se desconoce ⁷. Dentro de los mecanismos conocidos a través de los cuales el magnesio actúa se encuentran:

- **Primera teoría:** La “Hipótesis antiinflamatoria” donde el magnesio disminuye apoptosis celular, a través de la reducción de citocinas proinflamatorias y radicales libres ^{3,7}.
- **Segunda teoría:** Producción de vasodilatación de la vasculatura cerebral, disminuyendo el daño por hipoxia e isquemia ⁷.
- **Tercera teoría:** Disminución de la entrada de calcio a nivel neuronal, a través del bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato al glutamato ^{3,7}.

Durante las últimas décadas, los estudios que demuestran la eficacia del sulfato de magnesio como agente neuroprotector han ido en aumento⁷. Los primeros estudios observacionales asociaban el uso de magnesio y un menor riesgo de parálisis cerebral en niños con peso menor a 1500 g y en menores de 30 semanas de gestación⁷.

Diversos estudios retrospectivos realizados en Holanda y Estados Unidos, demostraron que, niños nacidos prematuros extremos quienes fuerion expuestos antenatalmente al sulfato de magnesio para prevención de eclampsia o tocolisis, tenían menor incidencia de daño en sistema nervioso central, en comparación a los no expuestos a este medicamento³.

Exposición antenatal del neonato prematuro al sulfato de magnesio

El uso antenatal de sulfato de magnesio es una práctica común en el área de obstetricia, como profilaxis materna y tocolisis^{4,7}. La evidencia actual respalda su uso como neuroprotección materna en preeclampsia o eclampsia y como neuroprotección en el feto, en mujeres con riesgo de parto pretérmino; no es así su uso en la prevención de parto pretérmino (tocolisis)⁴.

Las guías establecen el uso de sulfato de magnesio como neuroprotección fetal a mujeres con riesgo de parto pretérmino inminente dentro de las próximas 24 horas. Las guías NICE recomienda la administración de sulfato de magnesio a las 24-29.6 SDG (puede considerarse entre 23-23.6 y entre 30-33.6 SDG; la OMS y la ACOG, recomiendan su administración antes de las 32 semanas de gestación^{1,2}.

Aunque los efectos adversos y toxicidad del magnesio es ampliamente conocido en mujeres embarazadas, los efectos en el feto-neonato aun se desconocen, llegandose a ser cuestionado si el uso estandarizado de sulfato de magnesio, pudiera conllevar a un posible riesgo y/o efectos adversos en el neonato^{5,6}. Se ha demostrado en algunos reportes de casos, que la administración de sulfato de magnesio a la madre, podría inducir un bloqueo neuromuscular en el recién nacido, manifestandose como depresión respiratoria, hipotonía e hiporreflexia⁶. En un análisis de cohorte retrospectivo, Abbassi-Ghanavati et al., demostraron la relación de un desenlace neonatal desfavorable se relaciona de manera directa a las concentraciones séricas de magnesio en la circulación materna, reflejandose en menores puntajes de apgar, hipotonía, intubación, y admisión en unidades de cuidados neonatales⁶.

Con estos antecedentes nos hicimos la siguiente pregunta de investigación:

¿Puede la administración de sulfato de magnesio en prematuros menores a 32 SDG, utilizado como neuroprotector fetal, mejorar los resultados neonatales, comparado con un grupo de no administración?

Justificación

El uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal ante un parto pretérmino inminente es una práctica frecuente en nuestro medio; si bien la literatura mundial apoya su uso como estrategia protectora, disminuyendo el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora gruesa, los efectos inmediatos de este fármaco en recién nacidos expuestos a la terapia permanece aún poco dilucidado.

En nuestro país existen pocos estudios que evalúen el impacto de la aplicación antenatal de sulfato de magnesio y su papel en el desenlace neonatal, impacto en la morbimortalidad y su efecto en el neurodesarrollo a largo plazo.

El presente estudio pretende evaluar el efecto del sulfato de magnesio en los recién nacidos prematuros y el desenlace neonatal, comparado con aquellos en el que la terapia no fue aplicada.

Objetivos

GENERAL

- Determinar si la exposición antenatal al sulfato de magnesio se asocia a menor empleo de maniobras de reanimación avanzadas (necesidad de ventilación con presión positiva, cpap, intubación, compresiones torácicas).
- Determinar la relación entre la exposición antenatal de sulfato de magnesio y morbimortalidad neonatal.

Secundario

- Examinar las características clínicas de los recién nacidos expuestos y no expuestos a terapia intraparto de sulfato de magnesio.

Hipótesis

¿El sulfato de magnesio empleado como neuroprotección fetal, se asocia a un mejor desenlace neonatal, comparado con aquellos sin aplicación antenatal de sulfato de magnesio?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio casos y controles anidados en un cohorte, realizado durante el periodo de tiempo de enero de 2019 a diciembre de 2021. Se dividió la muestra en dos grupos: grupo de casos a quienes se les aplicó Sulfato de Magnesio y grupo control a quienes no se les aplicó el sulfato de Magnesio.

Se incluyeron a todos los recién nacidos prematuros menores a 32 semanas de gestación, atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

Se realizó revisión del expediente electrónico de cada individuo incluido en el estudio, recabando la información obtenida en hoja de datos de Microsoft Excel® para Mac Versión 16.60, para la recolección de variables (**descritas en anexo 1**); posteriormente se capturaron en una hoja del paquete estadístico IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS) versión 25.0 para su análisis estadístico. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos atendidos en el instituto en el periodo de tiempo de enero de 2019 a diciembre de 2021.
- Edad gestacional menor o igual a 32 semanas de gestación.

Criterios de exclusión

- Pacientes con defectos congénitos mayores incompatibles con la vida.
- Pacientes en cuidado paliativos y fuera de límites de viabilidad establecidos en Normas y procedimientos de Neonatología del INPer (menor o igual de 25 semanas de gestación y/o peso menor a 500 gr).

Criterios de eliminación

- Expediente electrónico incompleto.
- Traslado de paciente a otra unidad médica para su atención.

A) **Variable Independiente:** Sulfato de Magnesio.

B) **Variable Dependiente:** Morbilidad (SDR, ECN, Sepsis, Días de Estancia hospitalaria).

Analisis Estadísticos:

Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable: Para la variables cuantitativas continuas con distribución normal: promedio y desviación estándar; para las variables de libre distribución frecuencias y rangos. Para la comparación entre grupos, se realizó T Student para las cuantitativas continuas con distribución normal, para las de libre distribución U de Mann Whitney, para las nominales o categóricas Chi^2 , para evaluar el riesgo a enfermar OR con un IC 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 269 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión durante el periodo de tiempo; para fines de la investigación se dividió la muestra en dos grupos, **Grupo con aplicación antenatal de sulfato de magnesio: 55.76% (n=150)** y **Grupo sin aplicación de sulfato de magnesio antenatal: 44.23% (n=119)**.

En relación con las características de la población el 52.8% (n=142) de los pacientes fueron del género masculino, 47.2% (n=127) del género femenino, sin diferencia estadística. Para el grupo con SO₄Mg la media de edad gestacional fue de 29.17±1.72 SDG y para el grupo No-SO₄Mg de 29.69±1.54 SDG.

Tabla 1. Características de pacientes

	SO ₄ Mg Antenatal (n=150)	Sin SO ₄ Mg antenatal (n=119)	OR (IC 95%)	Valor P
Edad Gestacional	29.17±1.72	29.69±1.54		0.011
Sexo				
<i>Hombre</i>	81 (54%)	61 (51.3%)	1.116 (0.689 a 1.807)	0.746
<i>Mujer</i>	69 (46%)	58 (48.7%)	0.896 (0.553 a 1.451)	
Peso al nacimiento (gramos)	1057.1±293.22	1156.14±312.53		0.008
Vía de nacimiento				
<i>Cesárea</i>	140 (93.3%)	95 (79.8%)	3.537 (1.617 a 7.734)	0.002
<i>Parto</i>	10 (6.7%)	24 (20.2%)	0.283 (0.129 a 0.618)	
Esteroides antenatales				
<i>Si</i>	117 (78.5%)	62 (52.1%)	3.361 (1.976 a 5.718)	0.000
<i>Esquema completo</i>	66 (56.4%)	41 (66.1%)	0.663 (0.349 a 1.258)	0.271
<i>Esquema incompleto</i>	51 (43.6%)	21 (33.9%)	1.509 (0.795 a 2.862)	
<i>No</i>	32 (21.5%)	57 (47.9%)	0.297 (0.175 a 0.506)	
Días de estancia en UCIN	34.12±31.53	27.49±31.16		0.086
Días de estancia hospitalaria	65.01±45.51	60.47±37.56		0.382
Días de ventilación invasiva	14.5±20.56	13.15±18.89		0.581
Días de ventilación no invasiva	38.89±35.95)	35.56±27.58		0.405

Referente al peso, la media para el grupo con SO₄Mg es de 1057.1±293.22 gramos, y para el grupo No-SO₄Mg fue de 1156.14±312.53 gramos. En cuanto a la vía de nacimiento, la interrupción del embarazo vía abdominal represento el 87.4% (n=235), 12.6% (n=34) vía vaginal.

La media para dosis aplicada de sulfato de magnesio antenatal fue de 13.14±11.68 gramos. En cuanto al uso de esteroides antenatales, el 78.5% (n=117) recibió esquema dentro del grupo con SO₄Mg; de estos un 56.4% (n=66) de los pacientes recibieron esquema de esteroides completo; en cuanto al grupo No-SO₄Mg, 52.1% (n=62) recibieron esquema antenatal, con

66.1% (n=41) que recibieron esquema completo de esteroides (Tabla 1). Se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.000).

La media de días de estancia hospitalaria en el grupo con SO₄Mg, fue de 65.01±45.51 días, comparado con 60.47±37.56 días en el grupo No-SO₄Mg, con estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales una media de 34.12±31.35 días en el grupo con SO₄Mg y para el grupo No-SO₄Mg de 27.49±31.16 días (Tabla 1).

La media de días con ventilación invasiva fue de 14.5±20.56 días en el grupo con SO₄Mg, y de 13.15±18.89 días en el grupo No-SO₄Mg. En cuanto al empleo de ventilación no invasiva, la media en el grupo SO₄Mg fue de 38.89±35.95 días, y en el grupo No-SO₄Mg 35.56±27.58 días. (Tabla 1).

Tabla 2. Resultados en reanimación neonatal.

		SO ₄ Mg antenatal (n=150)	Sin SO ₄ Mg antenatal (n=119)	OR (IC 95%)	Valor P
Necesidad de maniobras de reanimación*					
Ventilación con presión positiva.	con	111 (74%)	94 (79%)	0.757 (0.427 a 1.342)	0.417
CPAP		92 (61.3%)	66 (55.5%)	1.274 (0.781 a 2.076)	0.397
Intubación orotraqueal		98 (65.3%)	81 (68.1%)	0.884 (0.530 a 1.474)	0.732
Compresiones torácicas		1 (0.7%)	4 (3.4%)	0.193 (0.021 a 1.75)	0.242
Apgar					
1 minuto		6 (1 a 9)	8 (3 a 9)		0.758
2 minuto		6 (3 a 8)	8 (6 a 9)		0.751
Apnea o jadeo		91 (56.2%)	71 (43.8%)	1.043 (0.638 a 1.704)	0.967
Uso de surfactante		120 (60%)	80 (40%)	1.95 (1.121 a 3.392)	0.025
*Cualquier maniobra aplicada definida como ventilación con presión positiva, cpap (continuous positive airway pressure), intubación orotraqueal, compresiones torácicas.					

En cuanto a la necesidad de maniobras avanzadas de reanimación al nacimiento, se encontró una menor probabilidad de emplear ventilación con presión positiva (OR 0.757 IC 95% 0.427 a 1.342), intubación orotraqueal (OR 0.884 IC 95% 0.530 a 1.474) y compresiones torácicas (OR 0.193 IC 95% 0.021 a 1.75) en el grupo con SO₄Mg, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 2).

La presencia de apnea o jadeo durante la reanimación neonatal se presentó en un 56.2% (n=91) en el grupo con SO₄Mg, 43.8% (n=71) en grupo No-SO₄Mg, sin diferencia significativa (p=967),

con mayor riesgo de presentar evento en el grupo de sulfato antenatal (OR 1.043 IC 95% 0.638 a 1.704).

La aplicación de surfactante exógeno se realizó en 60% (n=120) en el grupo con SO₄Mg, 40% (n=80) en el grupo No-SO₄Mg, con mayor probabilidad de emplear surfactante exógeno en aquellos que ameritaron aplicación de SO₄Mg antenatal (OR 1.95 IC 95% (1.121 a 3.392) con diferencia estadísticamente significativa (p=0.025) (Tabla 2). La mediana de puntaje de apgar al primer y quinto minuto en el grupo con SO₄Mg fue de 6/6 puntos, respecto a grupo No-SO₄Mg que presentaron puntajes mayores con 8 puntos al primero y quinto minuto, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa (p=0.75).

En relación a la morbilidad neonatal, se encontró una mayor probabilidad para el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria (OR 2.724 IC 95% 1.062 a 6.984) (p=0.054), enterocolitis necrosante en estadios mayor o igual a II (OR 1.143 IC 95% 0.583 a 2.242) (p 0.828), hemorragia intraventricular (OR 1.397 IC 95% 0.840 a 2.323) (p=0.245), leucomalacia periventricular (OR 1.391 IC 95% 0.530 A 3.652) (p=0.664) y retinopatía de la prematuridad (OR 1.332 IC 95% 0.784 a 2.264) (p=0.353) en el grupo con aplicación de sulfato de magnesio antenatal, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; encontrándose menor probabilidad para el desarrollo de displasia broncopulmonar (OR 0.939 IC 95% 0.591 a 1.635) (p=1) y crisis convulsivas (OR 0.772 IC 95% 0.353 a 1.690) (p=0.654) sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

En la semaforización para riesgo de discapacidad motora, realizada por el servicio de Rehabilitación Neonatal del INPer, se encontró que en el grupo con aplicación antenatal de sulfato de magnesio se presenta una mayor probabilidad de obtener semaforización verde (bajo riesgo neurológico) (OR 1.790 IC 95% 0.879 A 3.644), sin diferencia estadísticamente significativa (p=0.148) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados en morbilidad neonatal.

	SO4Mg antenatal (n=150)	Sin SO4Mg antenatal (n=119)	OR (IC 95%)	Valor P
Displasia broncopulmonar	99 (55.6%)	79 (44.4%)	0.938 (0.591 a 1.635)	1
Sepsis neonatal	126 (56%)	99 (44.0%)	1.061 (0.554 a 2.030)	0.991
Síndrome de dificultad respiratoria	143 (57.7%)	105 (42.3%)	2.724 (1.062 a 6.984)	0.054
Enterocolitis necrosante (≥ Estadio 2)	24 (58.5%)	17 (41.15%)	1.143 (0.583 a 2.242)	0.828
Hemorragia intraventricular	58 (61.1%)	37 (38.9%)	1.397 (0.840 a 2.323)	0.245
Leucomalacia periventricular	12 (63.2%)	7 (36.8%)	1.391 (0.530 a 3.652)	0.664
Crisis convulsivas	14 (50%)	14 (50%)	0.772 (0.353 a 1.690)	0.654
Retinopatía del prematureo	49 (60.5%)	32 (39.5%)	1.332 (0.784 a 2.264)	0.353
Semáforización de riesgo de discapacidad motora				
Rojó	14 (9.3%)	11 (9.2%)	1.011 (0.441 a 2.316)	1
Amarillo	63 (42%)	55 (46.2%)	0.843 (0.519 a 1.368)	0.569
Verde	27 (18%)	13 (10.9%)	1.790 (0.879 a 3.644)	0.148
Sin semáforo/no valorado	46 (30.7)	39 (32.8%)	0.907 (0.541 a 1.521)	0.813

Respecto a mortalidad infantil, se encuentra que el uso antenatal de sulfato de magnesio, se ha relacionado a mayor probabilidad de muerte durante estancia intrahospitalaria (OR 1.061 IC 95% 0.59 a 1.906) sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.962$), con mayor riesgo de muerte neonatal temprana (< 7 días de vida) (OR 1.6 IC 95% 0.454 a 5.634), sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.68$) (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados en mortalidad neonatal.

	SO4Mg antenatal (n=150)	Sin SO4Mg antenatal (n=119)	OR (IC 95%)	Valor P
Muerte	33 (56.9%)	25 (43.1%)	1.061 (0.59 a 1.906)	0.962
Muerte neonatal	26 (61.9%)	16 (38.1%)	1.350 (0.687 a 2.652)	0.482
Temprana (≤ 7 días)	16 (61.5%)	8 (50%)	1.6 (0.454 a 5.634)	0.68
Tardía (> 7 días).	10 (55.6%)	8 (50%)	0.625 (0.177 a 2.201)	0.68
Muerte > 28 días o antes del alta.	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0.598 (0.216 a 1.657)	0.461

DISCUSIÓN

El efecto de la administración antenatal de sulfato de magnesio ha sido fuente de interés debido a sus acción neuroprotectora en recién nacidos pretérmino, sin embargo sus posibles efectos adversos se mantienen aún poco explorados.

De acuerdo a datos de la Vermont Oxford Network en su programa de Prevención de Parálisis Cerebral en Parto Pretérmino (PreCePT por sus siglas en inglés) ⁽¹⁹⁾, la aplicación de sulfato de magnesio se incremento de 21% a 88% en un periodo de seis meses, comparando sus resultados a este estudio, encontramos su uso en sólo 55.76% de nuestra población estudiada.

Los resultados obtenidos respecto a una disminución en la probabilidad de efectos adversos inmediatos en el recién nacido (maniobras avanzadas de reanimación, depresión respiratoria) a favor del grupo con administración antenatal de sulfato de magnesio, concuerda con lo establecido en la literatura internacional; Weisz D, et.al, demostró que la exposición intraparto a sulfato de magnesio no se asocia a una mayor necesidad de reanimación intensiva en la sala de partos en recién nacidos pretérmino. En su revisión Muñoz-Martínez C, et. Al, se demostró que las dosis de neuroprotección de sulfato de magnesio no se asocia a mayores tasas de apgar bajo o necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo a pesar de lo reportado en la literatura, en nuestro estudio no se encontro diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos de estudio.

Respecto a morbilidad neonatal, nuestro estudio demostró una mayor riesgo para desarrollo de SDR, con aplicación de surfactante exógeno en el grupo con sulfato de magnesio antenatal, sin diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos; representando la administración de la terapia, factor protector en cuando al desarrollo de displasia broncopulmonar y presencia de crisis convulsivas; de acuerdo a la revisión por Galinsky R, et al. en 2020, encontraron publicaciones donde la aplicación de la terapia con magnesio no de asocia a mejora en el neurodesarrollo a los dos años de edad, hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular; análisis secundarios mostraron incluso altos indices de retinopatía del prematuro, mayor estancia intrahospitalaria, respecto a grupo control ⁽²⁰⁾.

En base a la evaluación para riesgo neurológico, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. La probabilidad de muerte dentro de los primeros 7 días de vida, se encontró un OR 1.6 (0.454 a 5.634) respecto al grupo control.

en nuestro grupo con aplicación de sulfato antenatal, respecto al grupo control, lo que contrasta con lo encontrado en tres de los principales estudios clínicos aleatorizados sobre sulfato de magnesio como neuroprotección, ACTOMgSO₄ (Australia Collaborative Trial of the MgSO₄ group, Australia y Nueva Zelanda), PREMAG (The PREterm brain protection by MAGnesium sulfate, Francia) y BEAM (Beneficial effect of antenatal magnesium sulfate, USA), demostraron una disminución en la incidencia de parálisis cerebral, disfunción motora gruesa o muerte ⁽⁸⁾.

CONCLUSIÓN

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a maniobras de reanimación invasiva así como al desarrollo de patologías frecuentes en periodo neonatal y mortalidad neonatal, lo cual contrasta con lo documentado en la literatura mundial y estudios clínicos a mayor escala.

A pesar de que el uso de sulfato de magnesio es una intervención común en nuestro medio, comparándolo con lo observado a nivel mundial, el porcentaje de empleo de esta estrategia se encuentra por debajo del promedio a nivel internacional.

La realización de estudios clínicos aleatorizados enfocados en nuestra población, nos ayudará a evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de este fármaco, así como establecer guías de manejo para obtener un resultado neonatal favorable y así mejorar el pronóstico y calidad de vida de los recién nacidos pretérmino.

REFERENCIAS

1. Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2020). Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate for Improved Preterm Neonatal Outcomes: A Review of Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 75(5), 298–307. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000778>.
2. WHO recommendation on the use of magnesium sulfate for fetal protection from neurological complications. (n.d.). WHO - RHL. Retrieved April 18, 2022, from <https://srhr.org/rhl/article/who-recommendation-on-the-use-of-magnesium-sulfate-for-fetal-protection-from-neurological-complications>.
3. Muñoz-Martínez C, Parra-Pineda M (2014). Magnesium sulphate for foetal neuroprotection: Review of the literature. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, (2014), 215-227, 65 (3).
4. Sheperd E, Salam R, Manhas D et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine* (2019), 16 (12).
5. Kamyar M, Clark E, Yoder B et al. Antenatal Magnesium Sulfate, Necrotizing Enterocolitis, and Death among Neonates < 28 Weeks Gestation. *American Journal of Perinatology Reports*, (2016), e 148-e154, 06 (01).
6. Abbassi-Ghanavati M, Alexander J, McIntire D et al. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *American Journal of Perinatology*, (2012), 795-799, 29 (10).
7. Namouz-Haddad S, Koren G. Motherisk Rounds: Fetal Pharmacotherapy 3: Magnesium Sulfate. *Motherisk Rounds: Fetal Pharmacotherapy 3: Magnesium Sulfate*, (2013), 1101-1104, 35 (12).
8. Jameson R, Bernstein H. Magnesium Sulfate and Novel Therapies to Promote Neuroprotection. *Clinics in Perinatology*, (2019), 187-201, 46 (2).
9. Simhan H, Himes K. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate. Retrieved April 24, 2022, from https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/neuroprotect...arch_result&selectedTitle=1~150&us_age_type=default&display_rank=1OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com

10. Weisz D, Shivananda S, Asztalos E et al. Intrapartum magnesium sulfate and need for intensive delivery room resuscitation. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition, (2015), F59-F65, 100 (1).
11. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: From translational research to clinical application Frontiers in Neurology, (2018), 9(APR).
12. Instituto Nacional de Perinatología, Dirección Médica, Subdirección de Neonatología. Normas y Procedimientos de Neonatología. Ciudad de México: Intersistemas S.A. de C.V.; 2015, Quinta edición.
13. Real Academia Español. Asociación de Academias de la Lengua Española (Consultado 4 julio 2022) Disponible en: <https://dle.rae.es/>.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. (Consulta 4 julio 2022) Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/sites/all/doc/Programas/VIH/Leyes%20y%20normas%20y%20reglamentos/Norma%20Oficial%20Mexicana/NOM-007-SSA2-2016%20Embarazo,%20parto%20y%20puerperio.pdf>
15. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios CIMA. Ficha técnica Sulfato de magnesio. (Consulta 4 julio 2022). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78350/FT_78350.html#
16. MacDonald, M. G., Seshia, M. M. Avery. Neonatología, 7th Edition. Wolters Kluwer Health; 20161014. Recuperada de vbk://978841678148520161014.
17. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Consulta 05/07/2022. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/surfactante-pulmonar-porcino>.
18. Rivera-Rueda María Antonieta, Hernández-Trejo María, Hernández-Peláez Graciela, LLano Rivas Isabel, Di Castro-Stringher Paolo, Yllescas-Medrano Eucario et al . Análisis de la mortalidad neonatal precoz en el Instituto Nacional de Perinatología (1999-2001). Perinatol. Reprod. Hum. [revista en la Internet]. 2005 [citado 2022 Jul 13] ; 19(1): 13-21. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372005000100003&lng=es

19. Vermont Oxford Network. About NICU by the Numbers. Consulta 12 julio 2022.
Disponibile en: <https://public.vtoxford.org/nicu-by-the-numbers/>
20. Galinsky R, Dean J, Lingam I et al. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: What have we learnt from the past decade? *Frontiers in Neurology*, (2020), 1-14,11.

ANEXOS

Anexo 1. Definición de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Vía de nacimiento	Expulsión completa o extracción del producto de la concepción ⁽¹⁴⁾ .	Nominal dicotómica	Cesárea y parto	Media y desviación estándar.
Edad gestacional	Edad gestacional, al período transcurrido desde el primer día de la última menstruación normal en una mujer con ciclos menstruales regulares, sin uso de anticonceptivos hormonales; con fecha de última menstruación confiable, hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos ⁽¹⁴⁾ .	Métrica	Semanas y días completos.	Media y desviación estándar.
Sulfato de magnesio	Fármaco que reduce las contracciones del músculo estriado por un efecto depresor sobre el sistema nervioso central y por una reducción de la liberación de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular. También disminuye la sensibilidad de la placa motora terminal a la acetilcolina y deprime la excitabilidad de la membrana motora ⁽¹⁶⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas ⁽¹³⁾ .	Nominal dicotómica.	Hombre y mujer	Media y desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Peso al nacimiento	Medida de esta propiedad de los cuerpos ⁽¹³⁾ .	Métrica	Gramos	Media, mediana y desviación estándar.
Apgar	Método para evaluar la condición clínica de un recién nacido al nacimiento, con base en la frecuencia cardíaca, el esfuerzo respiratorio, la irritabilidad refleja, el tono muscular y el color; se evalúa al minuto de vida y a los 5 minutos ⁽¹²⁾ .	Métrica	Puntaje de 1 a 10	Mediana y desviación estándar.
Reanimación neonatal	Serie de procedimientos necesarios en secuencia, tiempo y forma para la atención del recién nacido al momento de nacer, destinados a preservar y/o establecer las funciones vitales ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	VPP: Si y no CPAP: Si y no Intubación: Si y no Compresiones torácicas: Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Síndrome de Dificultad Respiratoria	Causa más común de insuficiencia respiratoria en el recién nacido pretérmino, ocasionado por la inmadurez estructural y funcional pulmonar, asociada a una deficiencia de surfactante endógeno ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Surfactante exógeno	Extracto natural modificado, derivado de pulmón porcino o bovino, cuya función es compensar el déficit de surfactante y establecer la tensión superficial alveolar ⁽¹⁷⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Ventilación invasiva	Estrategia terapéutica usada como parte el cuidado intensivo del recién nacido y tiene como objetivos:	Métrica	Número de días	Media y desviación estándar.

	garantizar adecuado intercambio gaseoso, asegurar adecuada ventilación para satisfacer las necesidades respiratorias del recién nacido y minimizar el riesgo de daño pulmonar ⁽¹²⁾ .			
Ventilación no invasiva	Estrategia no invasiva de asistencia ventilatoria mediante interfaz nasofaríngea ⁽¹²⁾ .	Métrica	Número de días	Media y desviación estándar.
UCIN (días de estancia).	Unidad médica destinada a atender a todo recién nacido (0 a 28 días de vida) con cualquier proceso morbido que ponga en peligro su vida (estado crítico) ⁽¹⁶⁾ .	Métrica	Número de días	Media y desviación estándar.
Estancia hospitalaria.	Número de días permanecen los pacientes internados en el hospital ⁽¹⁴⁾ .	Métrica	Número de días	Media y desviación estándar.
Apnea	Ausencia de respiración (flujo de gas respirado) por un periodo de 20 segundos o menos si se acompaña de bradicardia, hipotensión, disminución de la saturación de oxihemoglobina, cianosis o palidez ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no.	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Displasia broncopulmonar	Enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en neonatos tratados con oxígeno y ventilación mecánica a presión positiva por un trastorno pulmonar primario ⁽¹⁶⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no.	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Sepsis neonatal	Evidencia de infección que incluye manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Crisis convulsivas	Descarga eléctrica anormal sincrónica de un grupo de neuronas dentro del sistema nervioso central ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Hemorragia intraventricular	Hemorragia que se origina en la matriz germinal subependimaria ventrolateral respecto a los ventrículos laterales ⁽¹⁶⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Leucomalacia periventricular	Lesión producida por el infarto isquémico de la materia blanca adyacente a los ventrículos laterales ⁽¹⁶⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Enterocolitis necrosante	Entidad neonatal severa, caracterizada por necrosis del intestino, principalmente ileon y colon, con y sin perforación ⁽¹²⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Retinopatía de Prematuro	Trastorno de vascularización anormal de la retina, anteriormente llamado fibroplasia retrolental, que tiende a presentarse en neonatos de bajo peso, a menudo expuestos a grandes cantidades de oxígeno.	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Semaforización rehabilitación	Semaforización intrahospitalaria, realizada por servicio de Rehabilitación Neonatal en INPer, para estadificación de riesgo de discapacidad motora. <ul style="list-style-type: none"> Rojo: Mielomeningocele, EHI, estancia hospitalaria prolongada, infecciones SNC y/o alteraciones severas en al evaluación. <u>Movimientos generales:</u> CS, PR-CS, fidgety negativo + puntaje HINE (Alto riesgo de parálisis cerebral). Amarillo: Alteraciones de succión, síndrome hipotónico, 	Nominal dicotómica.	Rojo: Si y no. Amarillo: Si y no. Verde: Si y no. No valorado: Si y no.	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.

	<p>alteraciones leves y moderadas a la evaluación. <u>Movimientos generales:</u> PR-PR-Fidgety positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verde: Criterios de ingreso al seguimiento pediátrico, sin alteraciones a la evaluación. <u>Movimientos generales:</u> PR-N, N-N-Fidgety positivo. • Sin semáforo/no valorado: Alteraciones sindrómicas y musculoesqueléticas que requieran seguimiento en otra institución o defunción. 			
Muerte	Cesación o término de la vida ⁽¹³⁾ .	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Muerte neonatal: temprana y tardía	<p>Muerte producida entre el nacimiento hasta los 28 días de vida ⁽¹⁸⁾.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temprana: Muerte que ocurre en los primeros 7 días de vida ⁽¹⁸⁾. • Tardía: Muerte que ocurre después del séptimo día, pero antes de cumplir los 28 días de vida ⁽¹⁸⁾. 	Nominal dicotómica.	Temprana: Si y no. Tardía: Si y no.	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.
Muerte después de 28 días de vida y antes del egreso	Cesación o término de la vida, en el periodo de tiempo establecido.	Nominal dicotómica.	Si y no	Media, desviación estándar, Chi2 y Ods Ratio.