



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**EVALUACIÓN DE RESULTADOS NEUROLÓGICOS Y  
PERINATALES DEL LACTANTE PRETÉRMINO DE 28.0 A 32.0  
SEMANAS DE GESTACIÓN QUE RECIBIERON NEUROPROTECCIÓN  
CON SULFATO DE MAGNESIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA EN EL PERIODO 2016 - 2017.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA  
DR. LEONCIO EDUARDO JIMÉNEZ ALFONSO**

**DR. NORBERTO REYES PAREDES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES  
DIRECTOR DE TESIS**

**DC. SARA HUERTA GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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

**Evaluación de resultados neurológicos y perinatales del lactante pretérmino de 28.0 a 32.0 semanas de gestación que recibieron neuroprotección con sulfato de magnesio en el Instituto Nacional de Perinatología en el 2016 al 2017**

\_\_\_\_\_  
Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

\_\_\_\_\_  
Dr. Norberto Reyes Paredes  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

\_\_\_\_\_  
Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes  
Director de Tesis  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Doy gracias a mi madre, por su apoyo en cada etapa de mi vida, a ella que confió siempre en mis sueños, quien estuvo para darme un abrazo fuerte, tanto en mis triunfos y como mis fracasos, gracias por todo tu amor eterno e incondicional que me impulsaron a lograr cada meta propuesta.

Agradezco a mi padre, por enseñarme el valor del trabajo y hacerme saber que con esfuerzo se logra poco a poco pero con constancia, se logra éxito.

A toda familia, que siempre ha estado conmigo, quienes siempre han tenido una sonrisa cálida y unas palabras sinceras que me han alentado para seguir adelante.

A Rubí Tobón por ser un motor más para continuar y completar las metas propuestas, siempre confiando en mí. Gracias por ser la mejor compañera de vida.

Agradezco a todo mis maestros del Instituto Nacional de Perinatología, por guiarme en el aprendizaje de esta profesión, por enseñarme a desarrollar mis habilidades quirúrgicas y por complementar cada aspecto de mi vida profesional.

Al Dr Víctor Hugo Ramirez Santes, por creer en mi desde en primer día, y ser un guía pero sobre todo un gran amigo durante estos 4 años de mi desarrollo profesional.

Al mis compañeros de residencia, en quienes encontré la amistad, la unión, el respeto y el compañerismo. Compartimos miles de experiencias y sonrisas juntos, pero también vivimos momentos difíciles y tristes, sin embargo siempre estuvimos unidos y logramos concluir esta etapa, una de las más hermosas de mi vida y estoy seguro que todos recordaremos por el resto del tiempo.

## ÍNDICE

TABLA DE SIGLAS Y/O ABREVIATURAS	5
I. TITULO	6
II. RESUMEN	7
ABSTRACT	8
III. ANTECEDENTES	9
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
VI. HIPOTESIS	18
VII. DISEÑO METOLÓGICO	18
VIII. RESULTADOS	26
IX. DISCUSIÓN	34
X. CONCLUSIONES	36
XI. ANEXOS 1. GRÁFICOS DEL RESULTADOS	37
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	40
ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
XII. BIBLIOGRAFÍA	43

## TABLA DE SIGLAS Y/O ABREVIATURAS

	<b>SIGNIFICADO</b>
INPer IER	Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
PCI	Parálisis cerebral infantil
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
RN	Recién nacido
SSA	Secretaría de Salud
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
LPV	Leucomalacia periventricular
HIV	Hemorragia intraventricular
ECAs	Ensayos clínicos aleatorizados
IC	Intervalo de Confianza
RR	Riesgo relativo
OR	Razón de momios
SDG	Semanas de gestación
RPM	Ruptura prematura de membranas
PP	Parto pretérmino
HASC	Hipertensión arterial sistémica crónica
DM 1 o 2	Diabetes mellitus 1 o Diabetes mellitus 2
TAD	Tensión arterial diastólica
NA	No aplica
NTT	Número necesario a tratar
CDC	Center for Disease Control (Centro de Control de enfermedades)
ACOG	Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ( <i>por sus siglas en inglés</i> )
ANZOG	Colegio Australiano y Neozelandés de Ginecología y Obstetricia ( <i>por sus siglas en inglés</i> )
SOCG	Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos ( <i>por sus siglas en inglés</i> )

## **I. TITULO**

**Evaluación de resultados neurológicos del lactante pretérmino de 28.0 a 32.0 semanas de gestación que recibieron neuroprotección con sulfato de magnesio en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo 2016 - 2017.**

***Autores:*** Dr. Leoncio Eduardo Jiménez, Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes MCM.

## II. RESUMEN

La parálisis cerebral infantil (PCI) es un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, ocurridas durante el desarrollo cerebral fetal o infantil. Existen muchas investigaciones que sugieren que la exposición a sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) antes del nacimiento podría reducir el riesgo de parálisis cerebral.

**Objetivo:** Analizar si el uso de  $MgSO_4$  antenatal en la madre con parto pretérmino inminente entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación se asocia a la reducción en la incidencia de PCI y resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN y muerte perinatal.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, analítico, observacional, de casos y controles, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo 2016-2017. Incluyendo a recién nacidos pretérmino entre las 28.0 – 30.0 semanas. Se aplicó estadística descriptivas para las variables sociodemográficas. Se empleó Chi cuadrada para la comprobación de hipótesis con  $p=0.05$ . Se utilizaron tablas de contingencia para las variables de desenlace. Se obtuvo el Odds ratio (OR) y análisis de regresión logística para las variables de desenlace. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 Mac OS.

**Resultados:** El resultado de la Chi cuadrada determinó independencia entre las variables uso de  $MgSO_4$  y PCI. El OR 0.28; (IC 95%: 0.06 - 1.30,  $p= 0.091$ ) obtenido no fue significativo. Para las demás variables de desenlace: Apgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal y estancia en UCIN se realizó un análisis de regresión logística, sin encontrar ningún resultado significativo.

### **Conclusiones:**

Este informe no demostró eficacia estadísticamente significativa del uso de  $MgSO_4$  para disminuir la PCI, pero los resultados deben ser tomados con reserva ya que se demostró una tendencia de protección del  $MgSO_4$  para presentar PCI. Sugerimos realizar un estudio prospectivo para la adecuada evaluación de los resultados.

## ABSTRACT

Cerebral palsy (CP) is a group of permanent disorders of movement and posture development, occurring during fetal or infant brain development. There is much research that suggests that exposure to magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) before birth might reduce the risk of cerebral palsy.

**Objective:** To analyze whether the use of antenatal MgSO<sub>4</sub> in the mother with imminent preterm delivery between 28.0 and 32.0 weeks of gestation is associated with a reduction in the incidence of CP and adverse perinatal outcomes such as low Apgar at 5 minutes, perinatal asphyxia, stay prolonged in NICU and perinatal death.

**Material and methods:** Retrospective, analytical, observational, case and control study, carried out in the Instituto Nacional de Perinatología during the 2016-2017 period. Including preterm newborns between 28.0 - 30.0 weeks. Descriptive statistics were applied for sociodemographic variables. Chi square was used for hypothesis testing with  $p = 0.05$ . Contingency tables were used for the outcome variables. Odds ratio (OR) and logistic regression analysis were obtained for outcome variables. The statistical package SPSS 21 Mac OS was used.

**Results:** The result of the Chi square determined independence between the variables using MgSO<sub>4</sub> and PCI. The OR 0.28; (95% CI: 0.06 - 1.30,  $p = 0.091$ ) obtained was not significant. For the other outcome variables: Apgar low to 5 minutes, perinatal asphyxia and stay in NICU, a logistic regression analysis was performed, without finding any significant results.

### Conclusions:

This report did not show statistically significant efficacy of the use of MgSO<sub>4</sub> to reduce PCI, but the results should be taken with reservation since a tendency of protection of MgSO<sub>4</sub> was shown to present PCI. We suggest carrying out a prospective study for the adequate evaluation of the results.

## **ANTECEDENTES**

### **PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL**

El parto pretérmino, es causa de 75% de la mortalidad perinatal y más de la mitad de la morbilidad a largo plazo. A pesar de las mejoras en las tasas de sobrevivencia de fetos pretérmino, gracias a las intervenciones como el uso de los corticosteroides prenatales y surfactante, los recién nacidos (RN) aún permanecen en riesgo de complicaciones en el período perinatal, incluyendo alteraciones del neurodesarrollo como la parálisis cerebral infantil (PCI).<sup>1, 2</sup> Ésta, es definida como: “El grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, que se atribuyen a alteraciones no progresivas ocurridas durante el desarrollo cerebral fetal o infantil, a menudo son acompañados de epilepsia, alteraciones sensoriales, perceptivas, cognitivas, de comunicación y comportamiento”.<sup>3</sup>

La prevalencia global de PC se sitúa aproximadamente entre un 2 y 3 por cada 1,000 nacidos vivos.<sup>2, 3, 4</sup> En México, a pesar de que no se cuenta con datos epidemiológicos recientes sobre esta patología, en 2009 la SSA, durante el periodo de 1998 al 2002, donde reportaban 3 caso nuevos de PCI por cada 10, 000 nacidos vivos y durante el 2000 al 2008, en el DIF se atendieron 22, 213 pacientes con PCI.<sup>5</sup>

### **FACTORES DE RIESGO EN PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL**

El riesgo de PCI es más alto a menor edad gestacional, los RN pretérmino comparados con los RN de término tienen mayor riesgo de PCI: 3 veces mayor a las 34-36 semanas de gestación, 8 a 14 veces más a las 30-33 semanas, 46 veces más a las 28-30 semanas, y hasta 80 veces en menores de 28 semanas. De igual forma el bajo peso al nacer, se relaciona de forma directa con mayor prevalencia de PCI, en los RN de 2500g o más la prevalencia es de 1.1 por cada 1000 nacidos vivos, los RN de 1500 a 2499g es de 6.2 y en menores de 1500g es 59.5.<sup>3, 6</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL**

Existen cuatro tipos de afección motora de la PCI, pero pueden surgir y cambiar durante los primeros dos años de vida: Espasticidad (85 - 90%), discinesia (4 - 7%),<sup>7</sup> incluyendo distonía y atetosis, ataxia (4 - 6%), hipotonía (2%).

La discinesia, la ataxia y la hipotonía suelen afectar a las 4 extremidades, mientras que la espasticidad se clasifica topográficamente como: 1) unilateral o hemiplejía (38%), 2) bilateral que incluye la diplejía; extremidades inferiores afectadas más que las extremidades superiores (37%) y 3) cuadriplejía que incluye las 4 extremidades y el tronco afectados (24%). Las comorbilidades y limitaciones funcionales son

comunes e incapacitantes, incluyendo dolor crónico (75%), epilepsia (35%), discapacidad intelectual (49%), problemas musculoesqueléticos (28%), trastornos del comportamiento (26%), trastornos del sueño (23%), ceguera funcional (11%) y discapacidad auditiva (4%).<sup>7</sup>

## **DIAGNÓSTICO DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL**

El diagnóstico de PCI se realiza clínicamente teniendo en cuenta la historia pre y posnatal, el examen físico (tono muscular, postura, coordinación, signos de la neurona motora superior) y las pruebas complementarias (imágenes, estudios de laboratorio). No hay una prueba específica que confirme o excluya la PCI. El diagnóstico generalmente se realiza entre los 12 y los 24 meses.<sup>7,8</sup>

Las características clave en el diagnóstico de PCI incluyen lo siguiente:<sup>8</sup>

- Desarrollo motor anormal y postura.
- La lesión cerebral es permanente y no progresiva.
- El deterioro motor se atribuye a un daño que ocurrió en el cerebro fetal o infantil en desarrollo.
- El deterioro motor produce limitaciones en las habilidades funcionales y la actividad.
- La alteración motora a menudo se acompaña de problemas musculoesqueléticos secundarios, epilepsia y / o alteraciones de la sensación, la percepción, la cognición, la comunicación y el comportamiento.

Las claves para un diagnóstico precoz incluyen un comportamiento anormal (p. Ej., Docilidad excesiva o irritabilidad), tono anormal, postura anormal, persistencia de reflejos primitivos y falta de logros en los hitos motores. Los primeros signos de PCI varían de acuerdo al subtipo de PCI. En muchos casos, la espasticidad no puede identificarse hasta los seis meses de edad. Los patrones de discinecia a menudo no son aparentes hasta aproximadamente 18 meses. La ataxia puede aparecer más tardíamente.<sup>8</sup>

## **SULFATO DE MAGNESIO Y LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL**

Con la mayor supervivencia de los RN pretérmino, aumentaron los casos de leucomalacia periventricular (LPV) y hemorragia intraventricular (HIV). En 1995 Nelson y Grether, realizaron un estudio concluyendo que la exposición intrauterina a MgSO<sub>4</sub> tiene un efecto neuroprotector contra la PCI en RN de muy bajo peso al nacer.<sup>9,10</sup>

En 1997 Rouse y Goldenberg describieron tres vías de lesión en la PCI:

- a) La HIV puede resultar de las fluctuaciones en el flujo sanguíneo en la frágil vasculatura periventricular del feto pretérmino;
- b) La hipoxia perinatal podría lesionar neuronas periventriculares, manifestándose como LPV y

c) Las citocinas y otros mediadores inflamatorios puede dañar directamente las neuronas periventriculares.<sup>10, 11</sup>

Actualmente el mecanismo de acción del sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) no ha sido definido claramente, sin embargo se ha comprobado que tiene efectos que modifican las tres vías de lesión ya descritas y que podrían explicar su intervención en la prevención de la PCI en RN pretérmino<sup>10, 11</sup> :

- El magnesio regula numerosas funciones que participan en la excitabilidad de la membrana y el efecto vasoactivo. Al estabilizar el tono vascular, las oscilaciones en el flujo sanguíneo que conduce a HIV podrían reducirse.<sup>10</sup>
- El  $MgSO_4$  antagoniza la unión del N-metil-D-aspartato a los receptores de los oligodendrocitos (principales células gliales periventriculares dañadas en los fetos pretérmino con PC) este bloqueo evita la liberación de glutamato y la entrada de calcio intracelular (evitando este mecanismo de lesión cerebral).<sup>9, 10, 12</sup>
- Los efectos anti-inflamatorios del  $MgSO_4$  se logran mediante una disminución de la concentración de citocinas (interleucina 1b y el factor de necrosis tumoral, factor nuclear kappa-B), disminuyendo el daño por esta vía.<sup>12</sup>
- Finalmente el  $MgSO_4$  está implicado en la protección de los tejidos contra la actividad de los radicales libres, y posee propiedades anti apoptóticas, lo cual reduce la pérdida neuronal.<sup>9, 10, 12</sup>

## **EVIDENCIA SOBRE NEUROPROTECCION FETAL CON SULFATO DE MAGNESIO**

El término "neuroprotección" se refiere a la medida profiláctica que se inicia antes o concomitantemente con una hipoxia o un daño isquémico con el fin de mejorar la tolerancia y la supervivencia neuronal al daño y aquellas intervenciones después de la lesión con el fin de evitar daño celular tardío.<sup>13</sup>

Con base en el concepto anterior, después de reportes en los 90's sobre la asociación de sulfato de magnesio y neuroprotección surgieron varios estudios observacionales retrospectivos de casos y controles y de cohorte. Se analizaron 9 estudios, los resultados fueron muy variables, solo 2 estudios mostraron OR similarmente fuertes (Nelson 1995, disminución de PCI moderada-severa 0.14 IC 95% 0.05-0.51 y Matsuda en el año 2000, disminución de PCI en general con un OR 0.13 IC 95% 0.03-0.66), mientras que los otros 7 fueron no significativos. Es probable que se deba a diferencias en los criterios de inclusión y los resultados esperados.<sup>10</sup>

### **ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

Entre el año 2000 al 2008 se realizaron 5 importantes ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), para investigar los efecto del MgSO<sub>4</sub> sobre la prevención de PCI y muerte neonatal, el primero de ellos (MagNET) de un solo centro hospitalario se dividió en 2 brazos, uno tocolítico y otro neuroprotector.<sup>14, 15, 16, 17</sup> Posteriormente aparecieron 4 ECAs multicéntricos, 3 de ellos (ACTOMgSO<sub>4</sub>, PREMAG y BEAM) diseñados específicamente para demostrar el efecto neuroprotector del MgSO<sub>4</sub> prenatal; el cuarto estudio, el MAGPIE, fue creado con fines de neuroprotección materna y prevención de eclampsia (tabla 1).<sup>18-21</sup>

Tabla 1 ECA<sub>s</sub> SOBRE EL DE USO DE SULFATO DE MAGNESIO PARA PREVENCIÓN DE PARÁLISIS CEREBRAL

ESTUDIO, AUTOR, AÑO	ORIGEN, CENTROS/PAIS	PACIENTES	DIAGNOSTICO DE INGRESO	RR (IC 95%)	ESQUEMA	
					CARGA	MANTE - NIMIENTO
<b>MagNET Mittendorf, 2002</b>	Estados Unidos, 1/ 1 Brazo tocolítico	106	64% tocolítico	6.77 (0.37-125.7)	4 gr	2-3 gr c-hora
<b>MagNET Mittendorf, 2002</b>	Estados Unidos, 1/ 1 neuroprotector	59	36% neuroprotección	0.13 (0.01-2.51)	4 gr	NA
<b>ACTOMgSO4 Crowther, 2003</b>	Australia, 16/ 2	1255	63% PP 9% RPM 15% Pre-e	0.85 (0.56-1.31)	4 gr 20 min	1 gr c- hora
<b>PREMAG Marret, 2007</b>	Francia, 13 / 1	688	85% PP 61% RPM	0.70 (0.41-1.19)	4 gr 30 min	NA
<b>MAGPIE 2007</b>	Internacional, 125/ 19	805	100% Pre- e	0.66 (0.11-3.94)	4 gr 15 min IV	1 gr c- hora IV
<b>BEAM Rouse, 2008</b>	Estados Unidos, 20/ 1	2444	10% PP 87% RPM	0.59 (0.4-0.85)	6 gr 20-30 min	2 gr c- hora

PP, parto pretérmino; RPM, ruptura prematura de membranas; Pre-e, Preeclampsia; NS no significativo. PC, parálisis cerebral; HIV, hemorragia intraventricular; LPV leucomalacia periventricular; HASC, hipertensión arterial sistémica crónica; RM, retardo mental; NA no aplica.

Tomado de: Crowther 2003, Marret 2007, Mittendorf 2002, MAGPIE 2007, Rouse 2008, Conde-Agudelo 2009.

Heyborne K, Magnesium Sulfate Neuroprotection: Time to Start? 2010 13

Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. 2009. <sup>18</sup>

## REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META ANÁLISIS

La revisión de la literatura nos reporta 4 meta análisis sobre el tema. Los resultados concuerdan en que el MgSO<sub>4</sub> disminuye la parálisis cerebral cuando se administra de forma prenatal. <sup>16, 17</sup>

En el año 2009, Lex Doyle y sus colaboradores realizaron una revisión sistemática que incluyó a 6145 RN de 5 ensayos, cuyos principales desenlaces concluyen en que el MgSO<sub>4</sub> reportó tener un efecto protector para la combinación PCI - muerte neonatal con un RR 0.85 (IC 95% 0.74-0.98), para el grupo PCI en general un RR 0.71 (IC 95% 0.55-0.91) y para PCI moderada-severa un RR 0.60 (IC 95 % 0.43-0.83), con un número necesario a tratar (NNT) de 63. <sup>16</sup>

Por su parte Maget Constantine y su equipo en 2009, para su análisis dividieron a 5235 RN en dos grupos: 32-34 SDG y < 30SDG, en ambos grupos se presentó significancia estadística para la prevención de los objetivos primarios de PCI en general [ RR 0.70 (0.55-0.89) y RR 0.69 (0.52-0.92) respectivamente] y el grupo de PCI moderada-Severa [RR 0.60 (0.43- 0.84) y RR 0.54 (0.36-0.80) respectivamente]. <sup>17</sup>  
Con un NNT de 56 en el primer grupo y 46 en el segundo.

En el meta análisis de Agustín Conde Agudelo y Roberto Romero en 2009, se involucraron 6 ensayos (5357 RN), los desenlaces fueron muy similares, el MgSO<sub>4</sub> presentó un efecto protector en los grupos de PCI en general con RR 0.69 (IC 95% 0.55-0.88) y el grupo PCI moderada-severa con un RR 0.64 (IC 95 % 0.44-0.92); con un NNT a de 52 pacientes. También se reportó que no existe evidencia de que el MgSO<sub>4</sub> prenatal administrado entre la semana 34 0/7 y 36 6/7 disminuyera el riesgo de PCI.<sup>14</sup>

Por su parte, en 2016, Xianling Zeng y sus colaboradores realizaron un meta análisis donde incluyeron 11 estudios (6 ECAs y 5 estudios de cohorte, 3 estudios de seguimiento y 2 estudios retrospectivos) presentando un análisis más amplio. Concretando en sus resultados que para el grupo PCI moderada-severa, se mostró una diferencia estadística significativa en la reducción de PCI (OR 0.61 , 95% IC 0.42- 0.89).<sup>22</sup>

Finalmente, en todos los meta análisis los desenlaces definitivos se centran en que el efecto de MgSO<sub>4</sub> en la reducción de la tasa de PC en el grupo de PC moderada-severa fue significativo y constante, sin afectar los resultados adversos maternos y neonatales (Ver Tabla 2).

AUTOR, AÑO	MUJE RES	RNPt	RR de PC	RR PC MODERADA/SEVERA	RR DE MUERTE O PC MODERADA/SEVERA	RR DE MUERTE NEONATAL TOTAL	NNT <30 SDG	NNT <32-34 SDG
CONDE-AGUDELO, 2009	4796	5257	0.69 (0.55-0.88)	<b>0.64</b> <b>(0.44-0.92)</b>	NR	1.01 (0.89-1.14)	NR	52
CONS – TANTINE 2009	NR	5235	0.7 (0.55-0.89)	<b>0.60</b> <b>(0.43-0.84)</b>	0.85 (0.73-0.99)	1.01 (0.89-1.14)	46	56
DOYLE 2009	5569	6145	0.71 (0.55-0.91)	<b>0.60</b> <b>(0.43-0.83)</b>	0.85 (0.74-0.98)	0.94 (0.77-1.15)	NR	63
ZENGH 2016	NR	1865 5	OR 0.96 (0.78-1.17)	<b>OR</b> <b>0.61</b> <b>(0.42-0.89)</b>	NR	OR 0.92 (0.77-1.11)	NR	30-60

NR: No reportado; RR riesgo relativo; OR Odds ratio; PC parálisis cerebral, RNPt Recién nacido pretérmino.

## RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL USO DE SULFATO DE MAGNESIO

En enero de 2016 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad americana de Medicina Materno-Fetal emitieron un “Committee opinion” sobre el uso del MgSO<sub>4</sub> en obstetricia puntualizando estar a favor del uso a corto plazo (periodos menores a 48 horas), recomiendan su uso para neuroprotección del feto en condiciones pretérmino (menos de 32 semanas).<sup>23, 24, 25</sup>

La Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOCG)<sup>5</sup> cuenta con una guía de práctica clínica emitida en 2011 basada en 11 recomendaciones basadas en evidencia para el uso del MgSO<sub>4</sub> para neuroprotección fetal. Con un esquema de 4 gr de MgSO<sub>4</sub> dosis de carga y 1 gr por hora por 24 horas o hasta el nacimiento, con un unto de corte de <32 semanas.<sup>23</sup>

El Hospital Clínic de Barcelona cuenta con un protocolo de neuroprotección con recomendaciones respecto al uso de MgSO<sub>4</sub> similares a las la SOCG, con la variante del esquema 4.5gr IV en carga y 1 gr por horas por 12 horas y reevaluación a las 12hrs.<sup>26</sup>

Por otra parte el Colegio Australiano y Neozelandés de Ginecología y Obstetricia (ANZOG) en conjunto con la Universidad de Adelaide, emitieron la guía de practica clínica emitida en 2010 con un punto de corte a las 30 semanas de gestación.<sup>27</sup>

### PRECAUCIONES Y VIGILANCIA

La neuroprotección fetal esta contraindicado en ciertas situaciones del feto o la madre:

- a) Fetales: malformaciones fetales letales o decisión consensuada prenatal de limitación de esfuerzo terapéutico.
- b) Maternas: Miastenia gravis, cardiopatía grave, insuficiencia respiratoria, alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia) o insuficiencia renal.<sup>28</sup>

No hay evidencia que a las dosis utilizadas en los esquemas descritos actualmente para neuroprotección fetal existan efectos adversos maternos; tampoco esta recomendada la evaluación rutinaria de niveles séricos de magnesio ni uso continuo de sonda foley. Sin embargo, en de que existan datos clínicos de intoxicación se deberá suspender el tratamiento de inmediato (Hipotensión con TAD > 15 mmHg respecto a TAD basal, FR < 12 min, reflejo patelar ausente, diuresis < 100ml en 4 horas) y en estos casos se deberán solicitar niveles séricos de Magnesio.<sup>26, 27</sup>

La neuroprotección con sulfato de magnesio se ha convertido en una de las intervenciones más importantes en obstetricia y medicina perinatal (Tabla 3).<sup>29</sup>

**Tabla 3**

**PRINCIPALES INTERVENCIONES COMUNMENTE UTILIZADAS  
EN OBSTETRICIA Y MEDICINA PERINATAL <sup>31</sup>**

INTERVENCION	GRUPO DE POBLACIÓN	EFEECTO ADVERSO A PREVENIR	RR (IC 95%)	NNT
Corticosteroides prenatales	Mujeres con riesgo de parto pretérmino	SDR	0.66 (0.59-0.73)	11
		Muerte neonatal	0.69 (0.58-0.81)	22
Progesterona vaginal	Mujeres con embarazo único y cérvix corto	Nacimiento pretérmino < 33SDG	0.56 (0.4-0.80)	11
		Morbimortalidad neonatal	0.59 (0.38-0.91)	18
<b>Sulfato de Mg prenatal</b>	<b>Mujeres con riesgo de parto pretérmino &lt; 34 SDG</b>	<b>Parálisis cerebral</b>	<b>0.69 (0.55-0.88)</b>	<b>52</b>
Manejo activo 3er periodo de trabajo de parto	Todas las embarazadas	Hemorragia obstétrica	0.34 (0.14-0.87)	62
		Transfusión sanguínea	0.35 (0.22-0.55)	53

SDR síndrome de distrés respiratorio. NNT numero necesario a tratar. SDG semanas de gestación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La parálisis cerebral infantil (PCI) es un problema de salud que esta asociada a una alta tasa de morbimortalidad en los individuos que la padecen debido a las secuelas motrices y neurológicas relacionadas. En nuestro país, la secretaría de salud reportó una incidencia de tres casos de PCI por cada 10,000 nacidos vivos entre 1998 – 2000. En el año 2006 se emitió un reporte que estimó que al menos 500,000 personas y sus familias vivían afectadas por algún grado de PCI.<sup>5, 30</sup>

La PCI es relevante por el impacto económico negativo que genera, por mencionar un ejemplo en el año 2003 en Estados Unidos la CDC (Center for Disease Control) reportó un gasto total de 11.5 millones de dólares a lo largo de la vida de cada paciente con PCI, incluyendo los gastos médico y no médicos.<sup>6</sup>

Por otra parte, a finales de los 90<sup>s</sup>, se comenzó a relacionar el uso de sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) con una disminución en la presencia de PCI. En la actualidad la neuroprotección fetal con  $MgSO_4$  antenatal en pacientes con parto pretérmino inminente es una intervención en la práctica obstétrica de gran trascendencia, por el efecto protector en la incidencia de PCI en los recién nacidos.

No obstante que existe evidencia suficiente sobre lo anteriormente descrito, esta intervención es relativamente nueva, por lo que no se utiliza de forma rutinaria en la atención diaria de nuestro sistema nacional de salud como parte del manejo de las pacientes con parto pretérmino inminente.

En el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer IER) se utiliza el  $MgSO_4$  con fines de neuroprotección fetal, apegados a las recomendaciones e indicaciones de guías internacionales, por lo que este trabajo de investigación tiene el objetivo de describir, analizar y evaluar el impacto de su uso en los recién nacidos en donde se expusieron al mismo entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación y compararlos con recién nacidos no expuestos, y una vez valorados estos resultados en el neurodesarrollo de nuestros lactantes determinar si este manejo se podría instituir en otros centros clínicos que atienden partos pretérmino, con la finalidad de reducir los casos de PCI y demás resultados adversos asociados, analizados en este protocolo de tesis.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El uso de sulfato de magnesio prenatal se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral y resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN y muerte perinatal, en partos pretérmino entre las 28.0-32.0 semanas de gestación?

## **HIPOTESIS**

### **H0**

El uso de sulfato de magnesio prenatal se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral y resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN y muerte perinatal, en partos pretérmino entre las 28.0-32.0 semanas de gestación.

### **HA**

El uso de sulfato de magnesio prenatal NO se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral y resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN y muerte perinatal, en partos pretérmino entre las 28.0-32.0 semanas de gestación.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Analizar si el uso de sulfato de magnesio prenatal en la madre con parto pretérmino inminente entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral y resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN y muerte perinatal.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la incidencia de Ápgar bajo a los 5 minutos en lactantes con nacimiento pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas, del grupo expuesto a sulfato de magnesio prenatal y del grupo control.
- Determinar la incidencia de asfixia perinatal en lactantes con nacimiento pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas, del grupo expuesto a sulfato de magnesio prenatal y del grupo control.
- Determinar la incidencia de estancia en UCIN en infantes con nacimiento pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas, del grupo expuesto a sulfato de magnesio prenatal y del grupo control.

- Determinar la incidencia de PCI en lactantes con nacimiento pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas, del grupo expuesto a sulfato de magnesio prenatal y del grupo control.
- Determinar la incidencia de muerte neonatal en lactantes con nacimiento pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas, del grupo expuesto a sulfato de magnesio prenatal y del grupo control.
- Comparar la presencia de resultados neurológicos y perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN, parálisis cerebral infantil y muerte perinatal en lactantes expuestos a uso de sulfato de magnesio entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación con un grupo control.
- Contrastar los resultados obtenidos en el grupo expuesto y grupo control, con la información reportada en la literatura internacional con respecto los resultados neurológicos y perinatales como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN, parálisis cerebral infantil y muerte perinatal.
- Describir las variables epidemiológicas y descriptivas de cada grupo.

#### **TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio retrospectivo, analítico, observacional, de casos y controles.

#### **INTENCION CLÍNICA**

Prueba de tratamiento por el uso de sulfato de magnesio antenatal en embarazos con riesgo de parto pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación y su impacto como neuroprotector y su asociación en resultados perinatales adversos como Ápgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia prolongada en UCIN, parálisis cerebral infantil y muerte perinatal.

#### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Lactantes obtenidos pretérmino de embarazadas entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación expuestas y no expuestas al sulfato de magnesio.

#### **POBLACION DIANA**

Todos los lactantes obtenidos pretérmino entre las 28.0 a 32.0 semanas de gestación en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer IER), durante el periodo del 01 enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017.

#### **TIPO DE MUESTREO**

La muestra se obtuvo mediante muestreo intencional de casos consecutivo.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Se incluyeron a pacientes gestantes, que presentaron parto pretérmino cuya edad gestacional por ultrasonido o fecha de última menstruación se encontraba entre 28.0 a 32.0 semanas de gestación en el Instituto Nacional de Perinatología.

- Pacientes atendidas en el INPer IER en el periodo comprendido entre el 1 enero 2016 al 31 de diciembre de 2017.
- Las pacientes que recibieron sulfato de magnesio con dosis de impregnación con 4g vía intravenosa y mantenimiento de 1g por hora vía intravenosa, con base en lo recomendado en las guías internacionales en donde se recomienda un mínimo de 4 horas de duración y como máximo 24 horas, antes del parto pretérmino.
- Las pacientes que presentaron parto pretérmino pero no recibieron sulfato de magnesio previo a la resolución del embarazo formaron el grupo control.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Se excluyeron a las pacientes que presentaron parto pretérmino con edad gestacional por ultrasonido o fecha de última menstruación, menor a 28.0 semanas o mayor a 32.0 semanas de gestación.
- Neonatos con nacimiento pretérmino, que presentaron un Ballard menor a 28.0 o mayor a 32.0 semanas.
- Pacientes que queden fuera del tiempo - espacio indicado en los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes gestantes expuestas a sulfato de magnesio de manera incompleta con solo impregnación, o impregnación y mantenimiento menor a 4 horas de duración.
- Pacientes con expediente clínico incompleto para la evaluación de las variables de estudio
- RN pretérmino que hayan fallecido al momento del nacimiento o dentro del periodo perinatal.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se realizó con apego a La Ley General De Salud 2010, en lo que respecta a los artículos 100 y 101. Así mismo se recurre y considera lo señalado en a las disposiciones de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la Última Asamblea Médica Mundial, Berlín, Alemania, Mayo 2007; en relación a los estudios con seres humanos; el diseño y la ejecución de un estudio descriptivo. Se respetará el derecho del participante en la investigación y se protegerá su integridad, se solicitará participación voluntaria en las entrevistas y valoraciones, se informará a los tutores y padres de familia acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento; así mismo los investigadores tendrán la obligación de difundir los resultados exactos de la investigación.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Se recolectaron los datos base en la definición y operacionalización de las variables descriptivas y las variables de desenlace

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA
<b>Edad materna</b>	Definida por el número de años desde a fecha registrada en el acta de nacimiento al día de la resolución del embarazo	Números consecutivos.	Cuantitativa discreta
<b>Edad gestacional</b>	Tiempo de evolución de un embarazo el cual se mide en semanas. A partir de la fecha de última menstruación o por ultrasonido traspulado.	Números consecutivos	Cuantitativa continua
<b>Número de fetos por embarazo</b>	Cantidad de fetos por cada embarazada al momento del estudio.	1. Embarazo único 2. Gemelar 3. Triple	Cuantitativa discreta
<b>Número de gestaciones</b>	Número de embarazos totales de la paciente, incluye el embarazo que cursaba al momento del estudio.	Número consecutivos	Cuantitativa discreta
<b>Peso fetal estimado</b>	Hace referencia al peso que debe tener cada feto de acuerdo a las semanas de gestación y género fetal.	Se clasifican en 1. Normal 2. FGEG 3. FPEG 4. RCIU	Cualitativa nominal
<b>Indicaciones de resolución del embarazo</b>	Indicaciones obstétricas de resolución del embarazo pretérmino. TTP: trabajo de parto pretérmino, THE: trastornos hipertensivos del embarazo, RPM ruptura prematura de membranas, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, Pb Corio: probable corioamnioitis.	1. TPP, 2. THE, 3. RPM, 4. RCIU, 5. Pb corioamnioitis, 6. Otras	Cualitativa nominal
<b>Comorbilidades maternas</b>	Condición mórbida presentada por la madre diagnosticada antes ó durante el curso del embarazo, cuyo descontrol se asocia a mayor riesgo de resultados adversos perinatales. Se agruparon: DM1 y 2: diabetes mellitus 1 y 2, DM gest: diabetes gestacional, cardiopatías, trastornos tiroideos, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica.	1. DM1 y DM2, 2. DMGest 3. Cardiopatías 4. Cardiopatías 5. Trastornos tiroideos 6. Hipertensión arterial sistémica 7. Enfermedad renal crónica.	Cualitativa nominal

<b>Vía de nacimiento</b>	Vía de resolución del embarazo, independientemente de la indicación, puede ser vaginal o abdominal.	1. Parto 2. Cesárea	Cualitativa nominal
<b>Esquema de madurez pulmonar</b>	Intervención antenatal indicada en caso de parto pretérmino entre las 24 a 34 semanas de gestación, a base de esquema esteroideos (betametasona 12mg IM cada 24hrs por 2 dosis o dexametasona 6mg IM cada 12hrs 4 dosis).	1. No aplicado 2. Aplicado de forma incompleta 3. Aplicado de forma completa	Cualitativa nominal
<b>Uso de sulfato magnesio</b>	Intervención antenatal con fines de neuroprotección fetal. Consiste en impregnación (4g IV) y mantenimiento (1g por hora, mínimo 4hrs, máximo 24hrs).	1. Con esquema de sulfato de Magnesio 2. Sin esquema de sulfato de Magnesio	Cualitativa nominal

Continuación

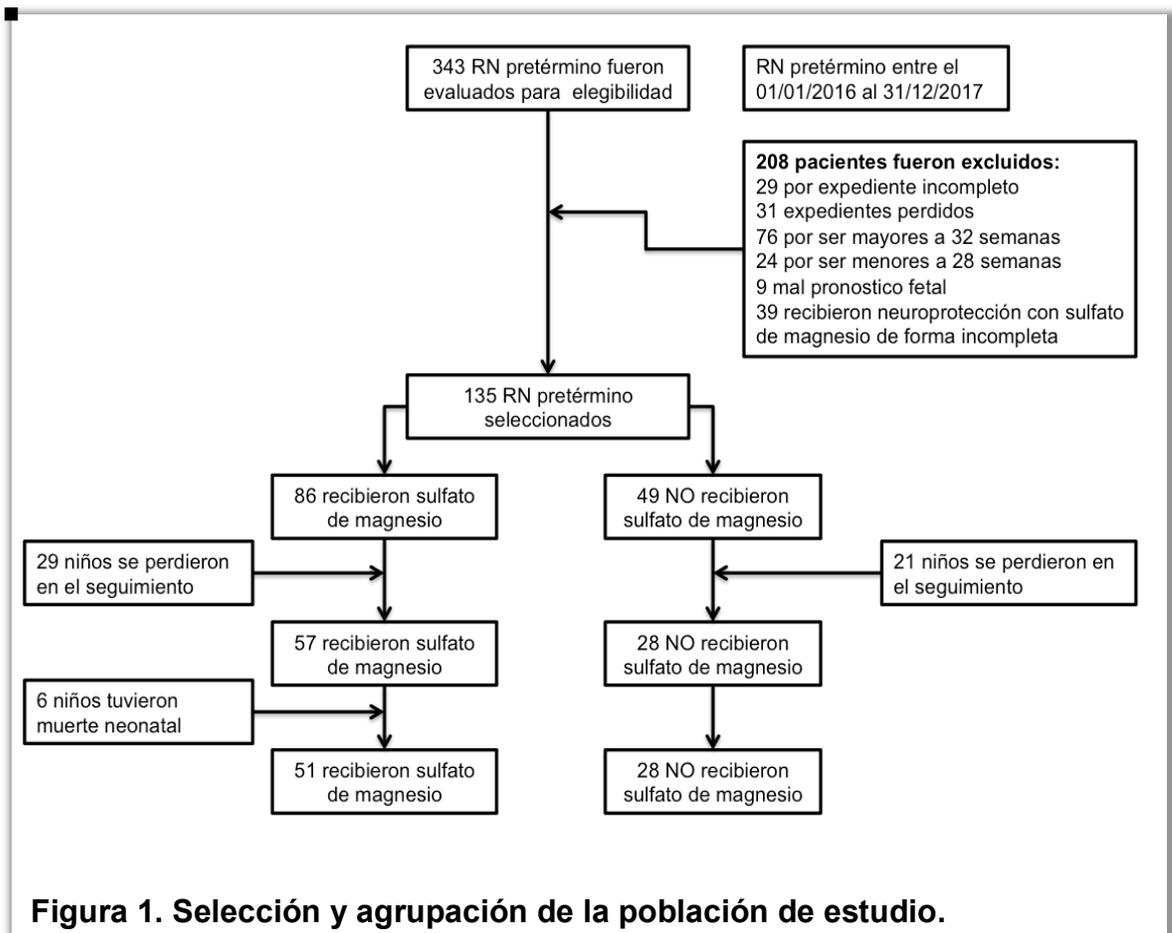
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA</b>
<b>Género Neonatal</b>	Clasificación con base en las características fenotípicas y del sexo biológico del recién nacido (RN).	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal
<b>Talla neonatal</b>	Longitud comprendida de la cabeza a los pies del RN, medida en cm. Para este estudio se dividió en 5 grupos.	Números consecutivos	Cuantitativa continua
<b>Peso neonatal</b>	Se refiere al peso medido inmediatamente al nacimiento. Esta medición se reporta en gramos y se realiza mediante una báscula estandarizada.	Números consecutivos	Cuantitativa continua
<b>Apgar bajo</b>	Se refiere al Apgar menor a 7 a los 5 minutos y que puede estar relacionado con resultados neurológicos perinatales adversos como depresión moderada y daño neurológico.	1. Apgar normal 2. Apgar bajo	Cualitativa nominal
<b>Asfisia perinatal</b>	Consiste en la falta de oxigenación fetal en el periodo periparto y que puede incluir: acidosis metabólica con pH <7 y BE >-12, Apgar bajo (menor de 7 y/o 5), datos de falla orgánica, o datos de encefalopatía no asociados a otra causa	1. Con asfisia perinatal 2. Sin asfisia perinatal	Cualitativa nominal

<b>Muerte neonatal</b>	Muerte del recién nacido (RN) que ocurre antes de los 28 días.	1. RN vivo 2. Muerte Neonatal	Cualitativa nominal
<b>Estancia en UCIN</b>	RN cuyas condiciones neonatales amerita manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	1. Estancia UCIN >30 días 2. Estancia UCIN >60 días	Cualitativa ordinal
<b>Parálisis cerebral infantil</b>	Trastorno del movimiento, el tono muscular o la postura que se debe al daño ocurrido al cerebro inmaduro y en desarrollo.	1. Niño con PCI 2. Niño sin PCI	Cualitativa nominal

## DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva mediante 4 fases (Ver Figura 1):

- Primera fase: Se obtuvo el reporte de todos los nacimientos pretérmino en el INPer IER ocurridos entre el 01 enero 2016 al 31 diciembre de 2017, por parte del área de estadística del mismo Instituto.
- Segunda fase: se seleccionaron los expedientes con base en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente descritos.
- Tercera fase: Los datos de las variables tanto maternas como fetales, serán registrados en las "Hojas de recolección de datos" respectivamente.
- Cuarta fase: Un experto en neurodesarrollo determinó la presencia o ausencia de PCI en la población de estudio tomando en cuenta los datos clínicos, exploración física y exploración neurológica de Amiel-Tison.
- Quinta fase: se llevó a cabo la codificación de variables para el llenado de la tabla de datos en el programa estadístico SPSS.



La población de estudio fue integrada por 85 RN pretérmino, a quienes se estudiaron las variables descriptivas y variables de desenlace, de la misma manera, se estudiaron las variables descriptivas de las madres de la población estudiada.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la tabulación y análisis adecuado de los resultados, Se aplicó estadística descriptivas para las variables sociodemográficas a través de medias, desviaciones estándar, frecuencias y porcentajes. Se empleó Chi cuadrada para la comprobación de hipótesis con  $p=0.05$ . Se utilizaron tablas de contingencia para las variables de desenlace. Se obtuvo el Odds ratio para el uso del sulfato de magnesio y análisis de regresión logística para las variables de desenlace. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 Mac OS.

## RESULTADOS

Reporte sociodemográfico del estudio.

Cuadro 1. Descripción variables Socio demográficas		
	Frecuencia	Porcentaje
17 años o menos	4	6.1%
18 a 24 años	17	26.1%
25 a 34 años	24	37%
35 a 40 años	14	21.6%
41 años o más	6	9.2%
<b>Gestaciones</b>		
Una	26	40.0%
Dos	18	28.0%
Tres	11	17.0%
Cuatro o más	10	15.0%
<b>Tipo de embarazo</b>		
Embarazo único	48	74.0%
Embarazo gemelar	13	20.0%
Embarazo triple	4	6.0%
<b>Edad gestacional</b>		
28.0 a 28.6 semanas	18	27.7%
29.0 a 29.6 semanas	21	32.3%
30.0 a 30.6 semanas	18	27.7%
31.0 a 32.0 semanas	8	12.3%
Total	65	100%
Cuadro 1. Distribución de frecuencias y porcentajes variables demográficas.		

El cuadro 1 muestra que los datos tuvieron la siguiente distribución: para la variable de Edad materna el 37% (24 pacientes) se encontraba entre 25 a 34 años, sin embargo 30% (20 pacientes) presentaba edad materna avanzada mayor a 35 años (Ver Gráfico 1). Para la variable Número de gestaciones la mayoría 40% (26 pacientes) cursaba su primer embarazo al momento del estudio, en cambio el 15% (10 pacientes) presentaba 4 o más embarazos al momento del estudio. En cuanto al Tipo de embarazo el 74% (48 pacientes) cursaba un embarazo único, el 20% (13 pacientes) embarazo gemelar y el 6% (4 pacientes) embarazo triple. Por otra parte, para la variable Edad gestacional, el 60% de las paciente tenía menos de 30 semanas de gestación al momento del estudio (Ver Gráfico 2).

A continuación se presentan las Comorbilidades maternas, se reportó la distribución de las principales padecimientos asociados a las pacientes, el 64% (42 pacientes) no presentaron ninguna comorbilidad (Ver Cuadro 2).

<b>Cuadro 2. Comorbilidades maternas</b>		
<b>Indicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin comorbilidades	42	64.7%
Diabetes Mellitus 2	2	3.0%
Diabetes gestacional	2	3.0%
Trastornos tiroideos	7	10.8%
Cardiopatías	4	6.1%
Enfermedad renal crónica	2	3.0%
Hipertensión arterial sistémica	6	9.3%
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100%</b>
Cuadro 2. Distribución de frecuencias y porcentajes de las principales comorbilidades maternas.		

Por otra parte, se agruparon las principales indicaciones médicas por las cuales, los embarazos se resolvieron prematuramente a corto plazo. Ver Cuadro 3 y Gráfico 3.

<b>Cuadro 3. Indicaciones de resolución pretérmino a corto plazo</b>		
<b>Indicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Trabajo parto pretérmino (TPP)	20	30.7%
Trastornos hipertensivos del embarazo (THE)	17	26.2%
Ruptura prematura membranas pretérmino (RPMP)	12	18.4%
Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	7	10.7%
Probable corioamnioitis	6	9.3%
Otras causas	3	4.7%
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100%</b>
Cuadro 3. Distribución de frecuencias y porcentajes de las indicaciones de resolución del embarazo pretérmino.		

Cuadro 4. Descripción variables descriptivas de RN pretérmino		
	Con Sulfato de magnesio	Sin sulfato de magnesio
<b>Población de estudio</b>		
Recién nacidos pretérmino	57	28
<b>Edad gestacional</b>		
Media	30 semanas	29.6 semanas
Desviación estándar (DE)	+/- 1.1 semanas	+/- 1 semana
<b>Peso estimado fetal</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Normal	35 (61.4%)	22 (78.6%)
FGEG	0 (0%)	1 (3.5%)
FPEG	4 (7.0%)	0 (0%)
RCIU	18 (31.6%)	5(17.8%)
<b>Vía de nacimiento</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Parto	5 (8.8%)	5 (17.9%)
Cesárea	52 (91.2%)	23 (82.1)
<b>Genero neonatal</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Femenino	26 (45.0%)	12 (42.9%)
Masculino	31 (54.5%)	16 (57.1%)
<b>Peso neonatal</b>		
Media	1145g	1155g
Desviación estándar (DE)	+/- 243.95g	+/- 250.52g
<b>Talla neonatal</b>		
Media	37.65 cm	37.61cm
Desviación estándar (DE)	+/- 2.87cm	+/- 2.95cm
Cuadro 4. Reporte de las variables descriptivos mediante frecuencias, porcentajes y desviaciones estándar, de la población de de estudio. Se reportan en dos grupos, el grupo de RN pretérmino que recibieron sulfato de magnesio antenatal y el grupo que no recibió la intervención.		

La población de recién nacidos pretérmino entre las 28.0 y 32.0 semanas de gestación consta de 85 integrantes, los cuales se dividieron en dos grupo con base en el uso de sulfato de magnesio, del tal forma que al nacimiento, encontramos que 57 de ellos recibieron esquema de MgSO<sub>4</sub> antenatal y 28 no recibieron la intervención. En el análisis descriptivo de la población de estudio, se observó una distribución similar en ambos grupos, para las variables Edad gestacional, Vía de nacimiento, Género neonatal, Peso neonatal y Talla neonatal. Para la variable Peso estimado fetal, en el grupo con uso de MgSO<sub>4</sub> se presentó un 31.6% de casos con restricción de crecimiento intrauterino contra un 17.8 % de casos en el grupo sin la intervención. Cuadro 4.

Otra de las intervenciones realizadas en la población de RN pretérmino fue el uso de esteroides antenatales para madurez pulmonar. Se observó que el grupo con uso de mgSO4 tuvo un mayor porcentaje en cuanto a la aplicación completa del esquema de madurez pulmonar (63.1%) en comparación con el grupo sin MgSO4 (28.6%). Estos datos se reportan en la Cuadro 5 y se representan en la Gráfica 5.

Cuadro 5. Descripción variables de desenlace del RN pretérmino

		Con Sulfato de magnesio	Sin sulfato de magnesio
<b>Esquema de madurez pulmonar</b>			
No aplicado	Recuento	6	6
	%	10.5%	21.4%
Incompleto	Recuento	15	14
	%	26.3%	50.0%
Completo	Recuento	36	8
	%	63.1%	28.6%
Total		57	

Cuadro 5. Distribución de la aplicación del Esquema de madurez pulmonar en los RN Pretérmino en el grupo con uso de MgSO4 antenatal y el grupo sin la intervención. Se reportan frecuencias y porcentajes.

Cuadro 6. Descripción variables de desenlace del RN pretérmino.			
		Con Sulfato de magnesio	Sin sulfato de magnesio
<b>Apgar bajo a los 5 min.</b>			
Sin Apgar bajo	Recuento	51	24
	%	89.5%	85.7%
Con Apgar bajo	Recuento	6	4
	%	10.5%	14.3%
<b>Asfixia perinatal</b>			
Sin asfixia	Recuento	57	27
	%	100.0%	96.4%
Con asfixia	Recuento	0	1
	%	0.0%	3.6%
<b>Estancia UCIN</b>			
30 días o más	Recuento	27	11
	%	47.3%	39.2%
60 días o más	Recuento	24	17
	%	42.2%	60.8%
Muerte neonatal	Recuento	6	0
	%	10.5%	0%
Cuadro 6. Distribución de frecuencias y porcentajes de las variables de desenlace de la población de estudio: apgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, estancia en UCIN y muerte neonatal. Se reportan en dos grupos, el grupo de RN pretérmino que recibieron sulfato de magnesio antenatal y el grupo que no recibió la intervención.			

En el cuadro anterior (Cuadro 6) se reportan los resultados descriptivos de las variables de desenlace. Para la variable Apgar bajo, la distribución porcentual fue similar en ambos grupos. Respecto a la variable Asfixia perinatal, en esta investigación solo se presentó un solo caso, ubicado en el grupo que no recibió MgSO<sub>4</sub> antenatal, representando el 3.6%. En la variable Estancia en UCIN encontramos que un 47% de los RN pretérmino del grupo MgSO<sub>4</sub> estuvo más de 30 días en UCIN contra un 39% del otro grupo, pero la estancia prolongada mayor a 60 días, fue menor en los RN pretérmino con MgSO<sub>4</sub> en comparación con los que no recibieron MgSO<sub>4</sub> antenatal (42.2% vs 60.8% respectivamente).

Durante la recolección de datos se encontraron 6 muertes neonatales: 2 casos RN eutróficos (fallecimiento pos neuroinfección y sepsis respectivamente) los otros 4 casos fueron RN con restricción del crecimiento intrauterino severo (los 4 fallecidos por complicaciones respiratorias severas en los primeros 3 días de nacimiento). Por lo anterior, para la valoración neurológica en el seguimiento de la población de estudio sólo se evaluaron 79 pacientes, 51 en el grupo que recibió MgSO<sub>4</sub> antenatal y 28 en el grupo que no recibió MgSO<sub>4</sub> (Ver Cuadro 6).

## COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

El objetivo primario de este estudio fue determinar si el uso de sulfato de magnesio antenatal se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral. Los resultados los describimos en la siguiente tabla de contingencia (Cuadro 7, ver también Gráfico 6).

Cuadro 7. Tabla de contingencia: Uso de MgSO <sub>4</sub> * PCI			
	Parálisis cerebral infantil		
	Si	No	Total
Con esquema de MgSO <sub>4</sub>	3 (5.88%)	48 (94.11%)	51
Sin esquema de MgSO <sub>4</sub>	5 (17.85%)	23 (82.14%)	28
	8 (10.12%)	71 (89.87%)	79
Cuadro 7. Tabla de contingencia entre variable de desenlace PCI (parálisis cerebral) variable de intervención (Uso de esquema de MgSO <sub>4</sub> ).			

En el Cuadro 7 observamos que del total de la población de estudio en el seguimiento se diagnosticó un total de 8 pacientes con PCI, 3 (5.88%) en el grupo con MgSO<sub>3</sub> y 5 (17.85%) en el grupo sin MgSO<sub>4</sub>.

Cuadro 8. Prueba de Chi - cuadrada.

	Valor	gl	Signific. Asintótica (bilateral)	Signific. Exacta (bilateral)	Signific. Exacta (unilateral)
Chi - cuadrada de pearson	2.848	1	0.091		
Corrección de continuidad	1.684	1	0.194		
Razón de verosimilitudes	2.706	1	0.1		
Estadístico exacto de Fisher	0.263	1		0.124	0.099
Núm. De caso válidos	79	1	0.94		
%	0.631				

Cuadro 8. Chi cuadrada.

A.- 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.84.

B.-Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La prueba de Chi cuadrada (Cuadro 8) reporta una significancia estadística de 0.091, con 1 grado de libertad. Este resultado demuestra que no existe asociación entre las variables: Parálisis cerebral infantil (variable dependiente) y Uso de sulfato de magnesio (variable independiente), demostrando que estas variables no son dependientes. Por lo tanto aceptamos la hipótesis alterna.

En el Cuadro 9 se muestran los resultados de la estimación de riesgos calculados con base en los datos de la población de estudio.

Cuadro 9. Estimación de riesgo	Intervalo de confianza (IC) 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Odds Ratio para PCI	0.288	0.063	1.308
Para el cohorte "Con esquema de MgSO4"	0.555	0.224	28
Para el cohorte "Sin esquema de MgSO4"	1.929	1.024	3.634
Cuadro 9. Tabla de riesgos: cálculo de Odds Ratio (OR). PCI: Parálisis cerebral. MgSO4: sulfato de magnesio.			

Al obtener los riesgos se calculó el Odds ratio y los resultados arrojaron que el valor de Odds ratio fue menor a 1 por lo tanto la asociación es negativa es decir la presencia del uso de sulfato de magnesio se asocia con la menor ocurrencia de la PCI, se le considera un factor de protección (OR 0.288).

Para las demás variables de desenlace: Apgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal y estancia en UCIN se realizó un análisis de regresión logística, sin encontrar ningún resultado significativo.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio reportaron que no existe asociación entre las variables del objetivo primario (parálisis cerebral infantil y uso de sulfato de magnesio), este desenlace se determinó con base en el resultado de la Chi cuadrada que reportó una significancia asintótica de 0.091 la cual es mayor que la significancia estadística 0.05, por lo tanto, este resultado hace que aceptemos la hipótesis alterna en donde indicamos que el uso de sulfato de magnesio antenatal NO se asocia a la reducción en la incidencia de parálisis cerebral infantil. Si bien es cierto, que quedó demostrado que no hay dependencia entre estas variables, debemos considerar varios aspectos como el origen multifactorial de la PCI, ya que se trata de un trastorno secundario a alteraciones ocurridas durante el desarrollo cerebral fetal, neonatal o infantil ocasionado por factores diversos como factores infecciosos, prematuridad extrema, peso bajo al nacer, hipoxia al nacimiento, entre otros. Por lo tanto el evento diana puede ocurrir durante el embarazo, durante el nacimiento o en el periodo perinatal.<sup>3,6</sup>

La prevalencia global de PCI a nivel mundial es aproximadamente de 2-3 casos por cada 1,000 nacidos vivos, sin embargo estos datos son reportados en la población general, sin tomar en cuenta que existen poblaciones con mayor riesgo para este padecimiento, una de ellas es la prematuridad extrema ya que está reportado que los RN pretérmino entre las 30 a 33 semanas tienen un riesgo incrementado de 8-14 veces mientras que los nacidos pretérmino entre 28 a 30 semanas tienen un riesgo 46 veces mayor; otro grupo con mayor riesgo son los RN que presentan un peso menor 1500g en donde se reporta una tasa de 59 casos por cada 1,000.<sup>3,6</sup> En nuestro estudio la prevalencia fue de 23.3 casos por 1,000 nacidos vivos, lo cual puede parecer muy elevado con respecto a la prevalencia global, sin embargo este resultado es posible debido a las características de la población en la cual llevamos a cabo el estudio, principalmente la edad gestacional (28-30 semanas) y el peso al nacer < a 1500g (1,145g +/- 243.95g en el grupo expuesto a MgSO<sub>4</sub> y 1,155g +/- 250.52g en el grupo no expuesto a MgSO<sub>4</sub>).

Existe información en la literatura médica proporcionada por revisiones sistemáticas y meta análisis que han reportado una relación entre el uso del MgSO<sub>4</sub> con una disminución de riesgo de PCI en los RN pretérmino que recibieron la intervención, sin embargo algunos ensayos clínicos no han podido concluir este hecho. En 2016, Zeng y sus colaboradores publicaron un meta análisis<sup>22</sup> que incluyó 11 estudios (6 ECAs y 3 cohortes de seguimiento y 2 estudios de cohorte retrospectivos) presentando un análisis más amplio. Para el análisis de PCI se incluyeron 7 de los 11 estudios con una n= 8,122 RN pretérmino. En cuanto al análisis individual de PCI leve y CP moderada a grave, el primero no generó diferencia estadísticamente significativa (OR 0.76; IC 95%: 0.53 - 1.11; p= 0.16), mientras que el segundo demostró una diferencia estadística obvia (0.61, 95% IC 0.42 - 0.89, p= 0.01). Simultáneamente, se analizó la mortalidad infantil y no se encontró significancia estadística (OR 0.92, IC 95%: 0.77 a 1.11, p= 0.39).

En nuestra tesis, el análisis de PCI con respecto al uso o no de MgSO<sub>4</sub> antenatal se reportó con un OR 0.28; (IC 95%: 0.06 - 1.30,  $p= 0.091$ ). El Odds Ratio es menor a 1, por lo que sugiere que el uso de MgSO<sub>4</sub> es un factor protector para presentar PCI, sin embargo el intervalo de confianza y el valor de  $p$  no son estadísticamente significativos. Nuestro reporte puede ser comparado con el ensayo clínico aleatorizado publicado por Mittendorf y colaboradores en 2002<sup>15</sup>, quienes tuvieron una  $n= 101$  RN pretérmino, en donde se presentó con 1 caso PCI en el grupo expuesto a MgSO<sub>4</sub> (55 RN pretérmino) y 3 casos de PCI en el grupo no expuesto a MgSO<sub>4</sub> (51 RN pretérmino), el OR estimado fue 0.30 (IC 95%: 0.03 – 2.94), un resultado similar al nuestro.

Los resultados de Mittendorf ( $n= 101$  RN pretérmino) fueron incluidos en el meta análisis de Zeng para el análisis de PCI y el uso de MgSO<sub>4</sub> antenatal, en donde como ya se mencionó previamente en el análisis de una población mucho mayor ( $n=8,122$  RN pretérmino), se determinó estadísticamente el efecto protector del sulfato de magnesio. Por lo anterior, el Odds Ratio (OR 0.28) de nuestro estudio, a pesar de no contar con la significancia estadística, debe tomarse en consideración ya que muestra una tendencia hacia un efecto protector para presentar PCI; por lo tanto nuestros datos sugieren la necesidad de incrementar el tamaño de la muestra y con ello posiblemente logremos equiparar la significancia estadística del efecto protector de esta intervención en pacientes con parto pretérmino inminente.

En el meta análisis de Zeng, no se encontró significancia para los demás variables de desenlace: Apgar bajo a los 5 minutos, asfixia perinatal, muerte neonatal entre otros. Tal como sucedió en nuestro reporte.

Una de las fortalezas de este estudio es que este tipo de intervención no se ha analizado dirigidamente en nuestra población. Sin embargo como debilidad observamos que gran proporción de la muestra se perdió por que no cumplía criterios de inclusión por falta de información, expedientes no localizados, información inválida y aplicación incompleta del MgSO<sub>4</sub>, y la mal seguimiento de los lactantes para evaluación neurológica.

## CONCLUSIONES

En conclusión, este informe compuesto por los hallazgos de la población de estudio del Instituto Nacional de Perinatología, no demostró una eficacia estadísticamente significativa sobre el uso de MgSO<sub>4</sub> para disminuir la PCI, cuando se administra en casos de parto pretérmino inminente, aunque los resultados deben ser tomados con cierta reserva ya que se demostró que el uso de MgSO<sub>4</sub> presentó una tendencia hacia la protección para presentar PCI.

Ante estos hallazgos, se necesita realizar un estudio con un incremento de la población de estudio (n), posiblemente de esta manera logremos encontrar una asociación significativa.

El uso de MgSO<sub>4</sub> como neuroprotector fetal es una intervención reciente en nuestro Instituto aunque en la literatura ya ha sido mencionada desde finales de la década de los 90 con resultados contundentes, por lo que vale la pena continuar implementándola eficazmente y seguir adecuadamente a los RN bajo este esquema para encontrar realmente la utilidad en nuestra población.

Finalmente ante estos hallazgos, sugerimos continuar con el manejo de neuroprotección con MgSO<sub>4</sub> y plantear un estudio prospectivo con menos posibilidades de sesgo para evaluar adecuadamente los resultados.

## ANEXOS

### GRAFICOS DE RESULTADOS

#### Grafico 1. Grupos de edad materna

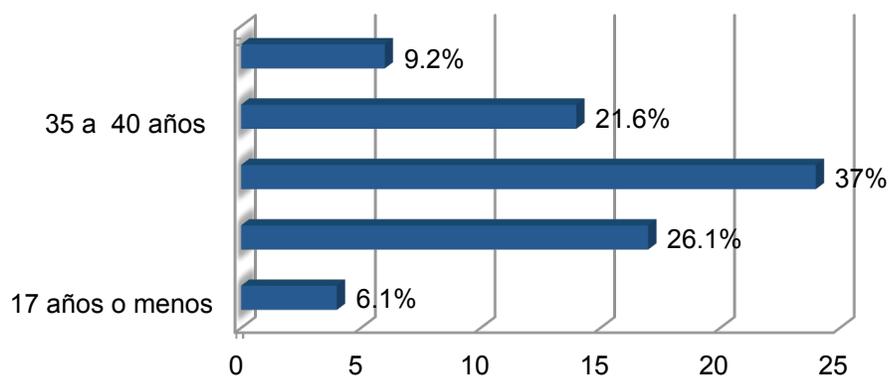


Gráfico 1. Representa la distribución de los grupos de Edad materna mediante una gráfica de barras agrupadas. Fuente Cuadro 1

#### Gráfico 2. Edad gestacional

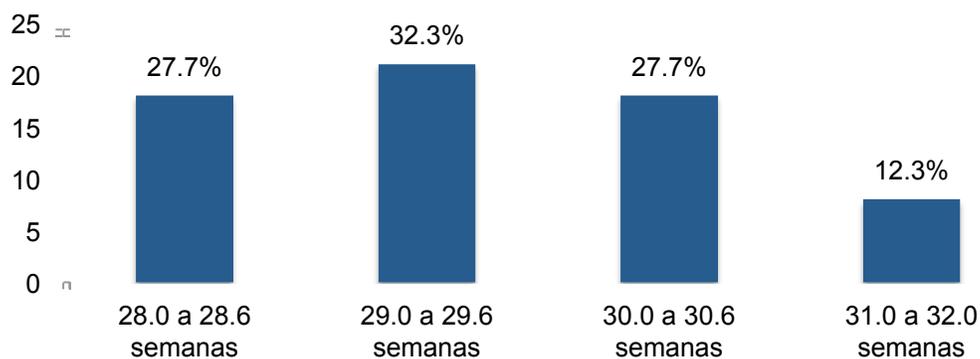


Gráfico 2. Representa la distribución de los grupos de Edad gestacional al momento del estudio mediante una gráfica de columnas. Fuente Cuadro 1

### Gráfico 3. Indicaciones de resolución pretérmino

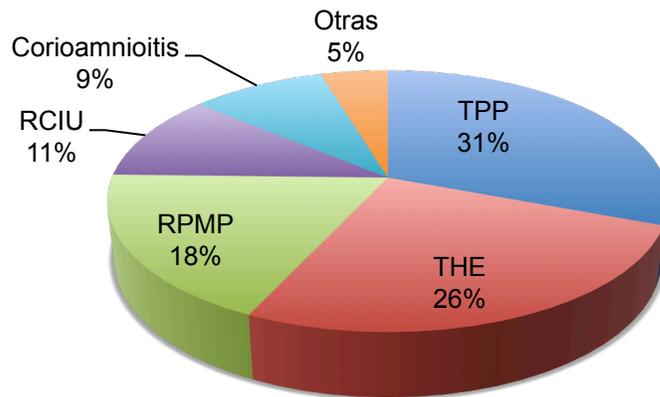


Gráfico 3. Representa mediante una gráfica circular, las distribuciones porcentuales de las indicaciones médicas de resolución del embarazo pretérmino a corto plazo de este estudio. Fuente Cuadro 1.

### Gráfico 4. Aplicación de Esquema de madurez pulmonar

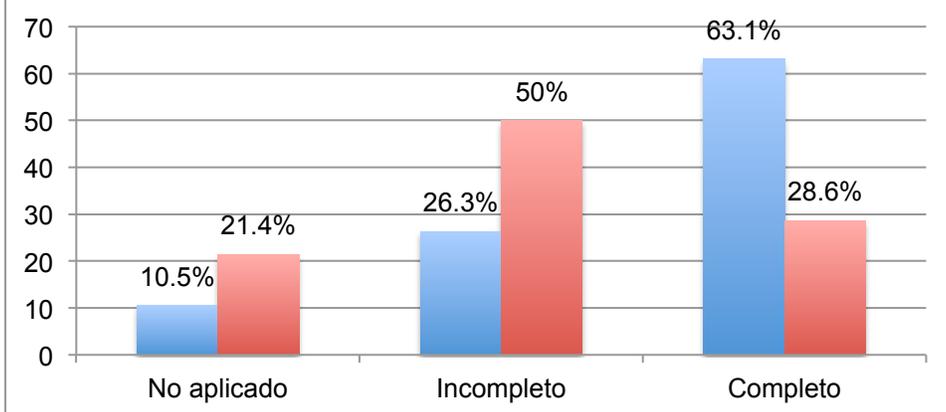


Gráfico 4. Representa los porcentajes de la distribución de la aplicación de esquema de madurez pulmonar en ambos grupos. Fuente Cuadro 5.

## Gráfico 5. Incidencia de Parálisis cerebral.

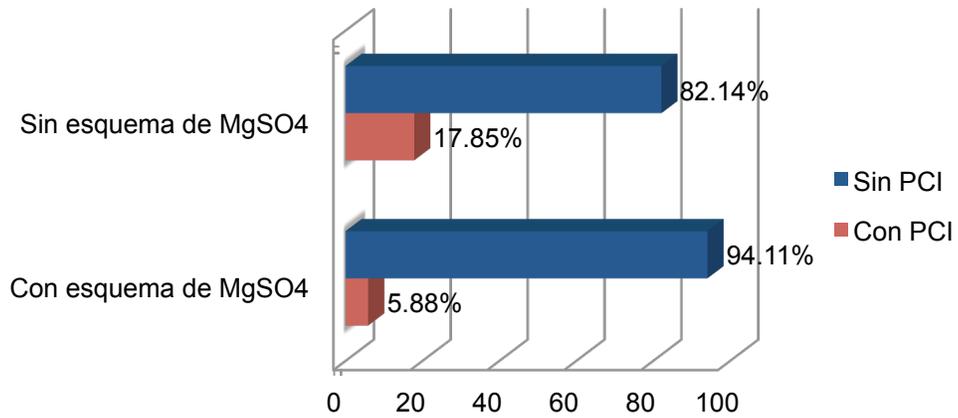


Gráfico 5. Representa la distribución porcentual de los casos de PCI ambos grupos. Fuente Cuadro 7.

## ANEXO 2

### PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DE RESULTADOS NEUROLÓGICOS Y PERINATALES DEL LACTANTE PRETÉRMINO DE 28.0 A 32.0 SEMANAS DE GESTACIÓN QUE RECIBIERON NEUROPROTECCIÓN CON SULFATO DE MAGNESIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA EN EL 2016 AL 2017”**

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS MATERNOS

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **ID MATERNO:** \_\_\_\_\_

<b>EDAD MATERNA:</b>						
	numérica					
<b>EDAD GESTACIONAL</b>						
	Numérica					
<b>NUM FETOS POR EMBARAZO</b>	Embarazo único	Embarazo gemelar	Triple trillizos			
<b>EMBARAZOS PREVIOS</b>	1	2	3	4 ó >		
<b>INDICACIÓN DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO</b>	TTP	THE	RPM	RCIU	Pb corio	Otras
<b>VÍA DE RESOLUCIÓN</b>	Parto	Cesárea				

<b>COMORBILIDADES MATERNAS (patología)</b>	DM 1 Y 2	DM GEST	CARDIO	TIROID	HASC	ERC

**Abreviaturas:**

TTP: trabajo de parto pretérmino, THE: trastornos hipertensivos del embarazo, RPM ruptura prematura de membranas, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, Pb Corio: probable corioamnioitis.

DM1 y 2: diabetes mellitus 1 y 2, DM gest: diabetes gestacional, CARDIO: cardiopatías, TIROID: trastornos tiroideos, HASC: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica.

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**“EVALUACIÓN DE RESULTADOS NEUROLÓGICOS Y PERINATALES DEL LACTANTE PRETÉRMINO DE 28.0 A 32.0 SEMANAS DE GESTACIÓN QUE RECIBIERON NEUROPROTECCIÓN CON SULFATO DE MAGNESIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA EN EL 2016 AL 2017”**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS LACTANTES**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **ID LACTANTE:** \_\_\_\_\_

<b>GENERO NEONATAL</b>	Masculino	Femenino		
<b>PESO ESTIMADO FETAL</b>	Normal	FGED	FPEG	RCIU
<b>EDAD GESTACIONAL AL NACER</b>	NUMÉRICA			
<b>PESO AL NACER</b>	numérica			
<b>TALLA AL NACER</b>	numérica			
<b>ESQUEMA MADUREZ PULMONAR</b>	Sin esquema	Incompleto	Completo	
			Frec / %	
<b>NEUROPROTECCIÓN CON MGSO4</b>	Recibieron MgSO4	No recibieron MgSO4		
<b>APGAR BAJO (&lt;7 A LOS 5MIN)</b>	numérica			
<b>ASFIXIA PERINATAL</b>	Si	No		
		Solo porcentaje		
<b>MUERTE NEONATAL</b>	Si	No		
		Quitar		
<b>ESTANCIA EN UCIN</b>	< 15 días	>30 días	>60 días	
<b>PARALISIS CEREBRAL</b>	CON PCI	SIN PCI	muerte	

**Abreviaturas:**

FGEG: feto grande para edad gestacional, FPEG: feto pequeño para edad gestacional, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, CON PCI: Con parálisis cerebral, SIN PCI: Sin parálisis cerebral.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>INICIO 2018</b>	<b>Enero 2018</b>	<b>Febrero 2018</b>	<b>Marzo 2018</b>	<b>Abril 2018</b>	<b>Mayo 2018</b>	<b>Junio 2018</b>
<b>DISEÑO Y DESARROLLO DEL PROTOCOLO</b>	<b>X</b>	<b>X</b>				
<b>REVISIÓN DE EXPEDIENTES</b>			<b>X</b>	<b>X</b>		
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS DE VARIABLES</b>			<b>X</b>	<b>X</b>		
<b>EVALUACIÓN NEUROLÓGICA DE INFANTES</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>ELABORACIÓN BASE DATOS</b>				<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>PROCESAMIENTO DE DATOS</b>					<b>X</b>	
<b>ANALISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACION</b>					<b>X</b>	
<b>REDACCION DEL INFORME FINAL</b>					<b>X</b>	<b>X</b>
<b>ELABORACION DEL ARTICULO</b>						<b>X</b>
<b>PRESENTACIÓN DE TESIS</b>						<b>X</b>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katherine C. Teela, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: benefits and challenges of a systematic knowledge translation project in Canada. Teela et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2015) 15:347 DOI 10.1186/s12884-015-0785-8
2. Bain et al. Barriers and enablers to implementing antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection guidelines: a study using the theoretical domains framework. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2015) 15:176 DOI 10.1186/s12884-015-0618-9
3. Hernán-Meller C, Izbizky G, Otaño L. Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):345-351
4. Parálisis cerebral infantil. Poo-Argüelles P. Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona Protocolos de neurología de la aeped.2008:<http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36-pci.pdf>.
5. Guía de Práctica Clínica. Evaluación diagnóstica del niño con parálisis cerebral en el tercer nivel de atención; México: Secretaría de Salud; 2009.
6. Center for disease control and prevention. CDC 24/7. Cerebral palsy. Data & Statistics for Cerebral Palsy. <http://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html>
7. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr* 2017; 171:897.
8. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8.
9. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Scientific Impact Paper No. 29 August 2011. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
10. Heyborne K, Magnesium Sulfate Neuroprotection: Time to Start?. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology*. Vol 30, number 8. April 30, 2010
11. Giussani D. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol* 000.00 (2015) pp 1–16
12. Muñoz-Martínez C, Parra-Pineda M. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: review of the literature *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2014;65: 215-227.
13. Hans P, Bonhomme V. Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001;14(5): 491-6.
14. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:595-609.
15. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:1111-8.

16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
17. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2 Pt 1): 354-364.
18. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO<sub>4</sub>) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2669-76.
19. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG.* 2007;114:310-8.
20. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007;114:289-99.
21. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359:895-905.
22. Xianling Zeng, et al. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection A Meta-analysis. *Medicine.* Volume 95, Number 1, January 2016.
23. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516–529
24. Magnesium sulfate use in obstetrics. Committee Opinion No. 652. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e52–3.
25. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion 455. ACOG. *Obstet Gynecol* 2010;115:669–71.
26. Neuroprotección fetal con sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de parto prematuro. Hospital universitario Clinic. 21 abril 14. Barcelona España.
27. Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide, 2010.
28. AHFS drug information 2013. McEvoy GK, ed. Magnesium sulfate. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013:2275-8.
29. Conde-Agudelo A, Romero R Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):235-42. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.102
30. Guía de Práctica Clínica. Abordaje y manejo del niño con parálisis cerebral infantil con comorbilidades neurológicas músculo esqueléticas. México; Secretaría de Salud, 2010.