



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DEL USO DE SULFATO  
DE MAGNESIO EN PACIENTES EMBARAZADAS CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**T E S I S**

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

**PRESENTA  
DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ TAPIA**

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

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES**

**DRA. ORALIA ALEJANDRA OROZCO GUILLÉN**



**CIUDAD DE MÉXICO 2020**



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**

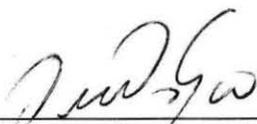
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**Título: Experiencia institucional del uso de sulfato de magnesio en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.**



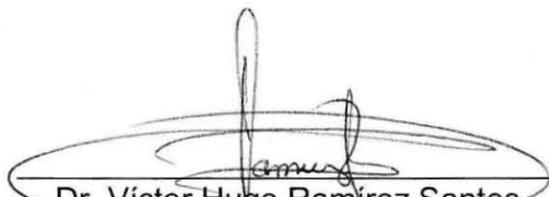
---

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 y asesor metodológico  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

Dra. Oralia Alejandra Orozco Guillén  
Coordinadora y asesora de tesis  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## **Dedicatoria.**

**A lo único sagrado que existe en mi vida: mi padre, mi madre y mi hermana.**

Aquí debería ir cada uno de los nombres de las pacientes que contribuyeron a mi formación médica.

## **Agradecimientos**

Principalmente a quienes promovieron la idea de este trabajo desde su inicio: Iris Guadalupe Custodio Gómez, Alejandra Orozco Guillen, Rodrigo Carranza Trinidad y Víctor Hugo Ramírez Santes, Gerardo Rodríguez González.

Finalmente, al Instituto Nacional de Perinatología, los amigos que he formado ahí y sus pacientes por ser mi nueva casa desde el 2016.

## **Información de autores**

### **Juan Carlos Ramírez Tapia**

Residente del 4º año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Sede: Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de la Secretaría de Salud.

Especialización: Ginecología y Obstetricia.

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Plaza: 2083

Domicilio: Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV Sección, 11000 Ciudad de México, CDMX

Correo electrónico: tapjuca@gmail.com

### **MCP. Alejandra Oralía Orozco Guillén.**

Médico adscrito al servicio de Terapia intensiva del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Maestra en Ciencias con Especialidad en Farmacología por el Instituto Politécnico Nacional

### **M en C. Víctor Hugo Ramírez Santes.**

Jefe del servicio de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Maestro en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México

## Índice

<b>I.- Título.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Autorización.....</b>	<b>2</b>
<b>III.- Dedicatoria e información de autores.....</b>	<b>3</b>
<b>IV.-Resumen.....</b>	<b>6</b>
<b>V.- Introducción.....</b>	<b>8</b>
<b>VI. Material y métodos.....</b>	<b>21</b>
<b>VII.- Resultados.....</b>	<b>35</b>
<b>VIII.- Discusión.....</b>	<b>41</b>
<b>IX.- Conclusiones .....</b>	<b>43</b>
<b>X. Referencias.....</b>	<b>44</b>

## **Resumen.**

**Objetivo:** Analizar la experiencia que tiene el Instituto Nacional de Perinatología en la administración de sulfato de magnesio en pacientes con enfermedad renal crónica y determinar su efecto neuroprotector

**Material y Métodos:** Realizamos un estudio de cohorte histórica unicéntrico, analítico y retrolectivo del periodo 01 enero 2015 al 31 diciembre de 2018. Comparamos el efecto de la exposición al sulfato de magnesio y su relación con parálisis cerebral, leucomalacia, hemorragia intraventricular, Apgar bajo a los 5 minutos, estancia prolongada en terapia intensiva neonatal. Se utilizó una regresión logística para correlacionar la creatinina sérica basal, el peso materno y el volumen urinario con el riesgo de intoxicación con sulfato de magnesio.

**Resultados:** Se incluyó la totalidad de casos que cumplieran los criterios de selección y se reportaron las diferencias significativas en los grupos de comparación. Se demostró el riesgo relativo de presentar leucomalacia al no utilizar sulfato de magnesio con una  $p=0.047$  RR 1.3 IC 95% (0.757-2.348). El peso materno fue la variable que más se correlacionó con la intoxicación por sulfato de magnesio  $p=0.135$ .

**Conclusiones y perspectivas:** Existe beneficio de neuroprotección con el uso de sulfato de magnesio en las pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica. Sugerimos mediante el cambio en la tendencia del estudio permitirá demostrar el beneficio del uso de sulfato de magnesio con la menor toxicidad materna posible.

## **Resumen en inglés.**

**Proposal:** Analyze the experience of the National Institute of Perinatology in the administration of magnesium sulfate in patients with chronic kidney disease and determine its neuroprotective effect

**Materials and Methods:** We conducted a unicentric, analytical and retrolective historical cohort study from January 2015 to December 2018. We compared the effect of magnesium sulfate exposure and its relationship with cerebral palsy, leukomalacia, intraventricular hemorrhage, low Apgar score at 5 minutes, long stay in intensive neonatal therapy. Logistic regression was used to correlate baseline serum creatinine, maternal weight, and urine volume with the risk of magnesium sulfate toxicity.

**Results:** All cases that met the selection criteria were included and significant differences were reported in the comparison groups. The relative risk of presenting leukomalacia was demonstrated in the group without the exposition a RR 1.3 CI 95% (0.757-2.348  $p= 0.047$ ). Maternal weight was the variable that most correlated with the risk of magnesium sulfate toxicity.  $p = 0.135$ .

**Conclusions and perspectives:** There is a neuroprotection effect with the administration of magnesium sulfate in pregnant patients with chronic kidney disease. We suggest by changing the directionality of the study will allow demonstrating the benefits of the use of magnesium sulfate with the lowest maternal toxicity.

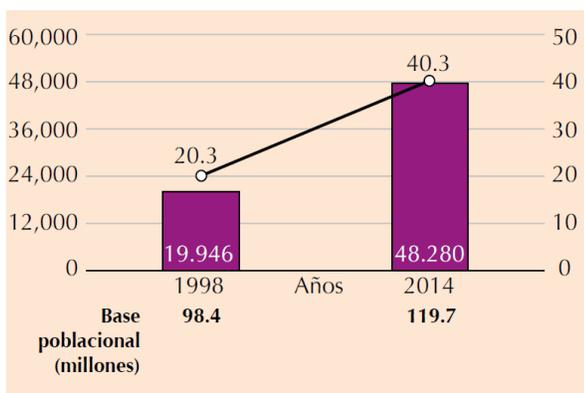
## Introducción

### Enfermedad renal crónica y embarazo

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la existencia de al menos tres meses de una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) menor a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o por la presencia de marcadores de daño renal de tipo estructural, funcional o de ambas.<sup>1</sup>

En México se mostró un incremento global en la tasa de mortalidad cruda por ERC, durante un lapso de 17 años, de 20.3 a 40.3 por cada 100.000 mexicanos del periodo de 1998-2014.<sup>2</sup> Por otra parte el Instituto para la Medición y Evaluación de

la Salud (IHME) de la Universidad de Washington<sup>3</sup> estima que la ERC es la segunda causa de muerte en México con un incremento de 52.3% con respecto a los datos de prevalencia del 2007. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Tasa de mortalidad comparativa en 17 años analizados. Modificada de ref. 2

En el estado de Jalisco se estima

una prevalencia de 1409 pacientes por cada millón en el año 2012, cifra que representa un incremento de 45.7 % con respecto a los datos del 2006.<sup>4</sup>

Los cambios en la definición actual de ERC incrementó hasta un 6% su prevalencia en el grupo de mujeres en edad fértil y hasta un 3% en el rubro de las mujeres embarazadas.<sup>5</sup> En México las mujeres en edad fértil ocupan un grupo etario entre los 15-49 años de edad y representan un total de 33.4 millones de personas.<sup>6</sup> Por lo que cerca de 2.04 millones de mujeres en edad fértil padecen ERC y están en riesgo de un embarazo con desenlaces perinatales adversos.

La clasificación de ERC presenta seis estadios de acuerdo con la TFG (G1 a G5 con subdivisión de G3 en a y b) y tres niveles de albuminuria (A1, A2 y A3). Publicada desde el 2012 por el grupo KDIGO<sup>7</sup> (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en el 2012 y con el objetivo de señalar los indicadores pronósticos relacionados al deterioro de la función renal y el riesgo de complicaciones asociadas. (Imagen 1)

Aunque el uso de la clasificación durante el embarazo no está popularizado ni estandarizado es útil para estratificar el riesgo asociado a desenlaces perinatales adversos. La función renal durante el periodo gestacional presenta una curva definida por una concentración sérica media de 64  $\mu\text{mol/L}$  (0.67 mg/dL) pregestacional, nadir de 47  $\mu\text{mol/L}$  (0.53 mg/dL) entre las 16-32 semanas y retorno a niveles pregestacionales para las 18 semanas postparto<sup>8</sup>. (Imagen 2)

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada < 30 mg/g <sup>a</sup>	Moderadamente elevada 30-300 mg/g <sup>a</sup>	Gravemente elevada > 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	$\geq 90$			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Imagen. 1 Clasificación KDIGO 2012

De esta manera la hiperfiltración glomerular que ocurre durante el embarazo puede enmascarar una TFG alterada e infraestimar la incidencia de ERC. Incluso no se considera un marcador temprano de enfermedad renal ya que se altera su medición con una disminución mayor al 50% del parénquima renal.

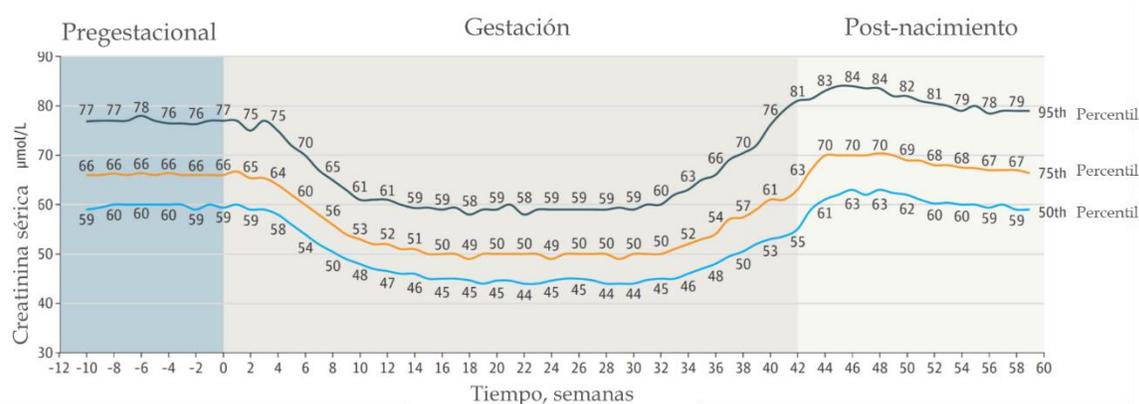
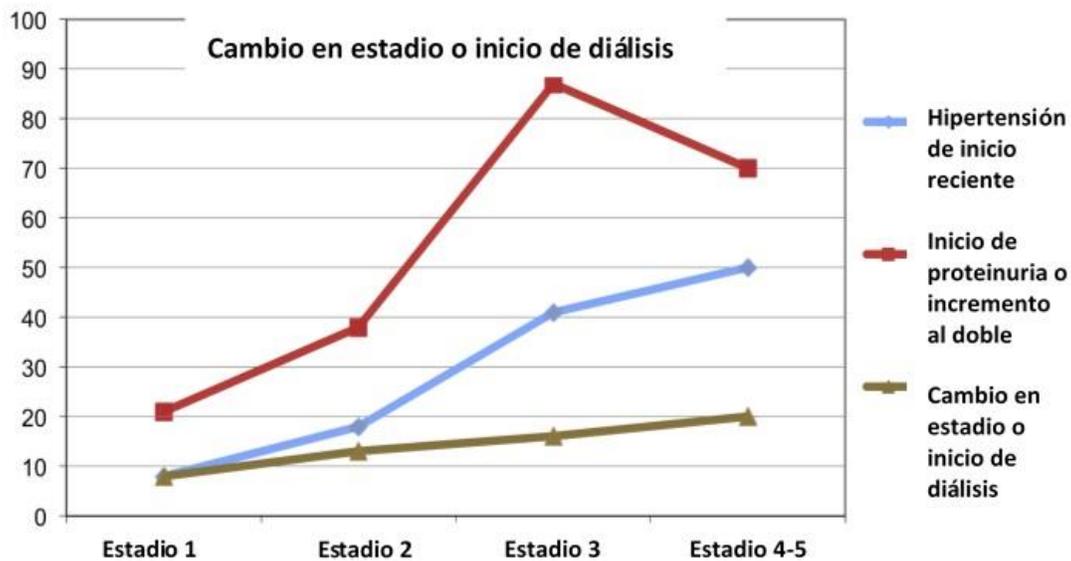


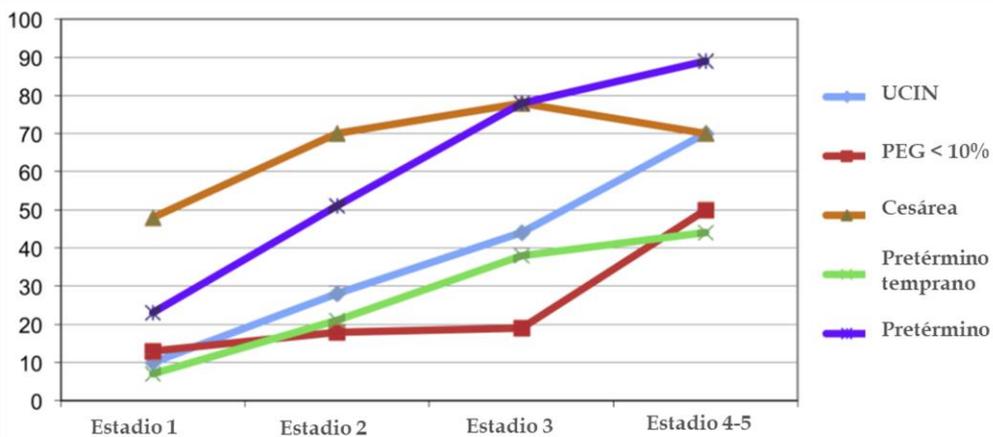
Imagen 2. Niveles séricos de creatinina por semana durante el embarazo. Modificado de ref. 8

Por lo anterior es crucial identificar el momento apropiado para la clasificación de las pacientes. En la cohorte ToCOS se incluyeron los datos de 504 nacimientos vivos de pacientes con ERC estadiificada previa al embarazo, se reportó al inicio reciente de hipertensión, el incremento o aparición de proteinuria y el deterioro de la función renal (cambio en la clasificación o inicio de terapia de sustitutiva de la función renal) como factores pronósticos para desenlaces perinatales adversos. Entre ellos llama la atención que hasta un 85% de las pacientes en estadio G3 presentan un deterioro de su función renal cuando aparece un descontrol hipertensivo o una duplicación de proteinuria en el embarazo.<sup>9,10</sup> (Gráfica 2)



Gráfica 2. Determinantes de deterioro de la función renal en la cohorte ToCOS. Modificado de ref <sup>9,10</sup>.

Los desenlaces adversos con mayor aumento conforme el estadio de ERC incrementa son la incidencia de nacimientos pretérmino, de fetos pequeños para edad gestacional e ingreso a UCIN, teniendo un riesgo mayor en los estadios 4-5.<sup>9,10</sup> (Gráfica 3)



Gráfica 3. Desenlaces perinatales en la cohorte ToCOS. Modificado de ref. <sup>9,10</sup>.

Los ensayos clínicos de medicamentos con un margen terapéutico estrecho son difíciles de realizar de forma prospectiva y aleatorizada en pacientes con ERC ya

que con frecuencia se consideran éticamente inviables. Las intervenciones en este grupo de pacientes se realizan con base a una extrapolación de conclusiones sobre estudios observacionales que no necesariamente son de menor calidad. Sin embargo, permanecen en un nivel bajo de recomendación o bien pertenecen al rubro de recomendación de experto. Finalmente, lo anterior no debe considerarse de un menor peso científico si es que cuentan con un respaldo bioestadístico de calidad.<sup>8-11</sup>

### **Uso del sulfato de magnesio**

El sulfato de magnesio (SM) es una sal inorgánica compuesta del anión sulfuro-oxígeno ( $\text{SO}_4^-$ ) y el catión ( $\text{Mg}^{2+}$ ) que se utiliza como fármaco de elección para la prevención y tratamiento de la eclampsia, así como neuroprotector fetal en el contexto de parto pretérmino.

En la década de 1980 se identificó por primera vez, la asociación de una incidencia menor de hemorragia intraventricular (HIV) en los recién nacidos de pacientes con diagnóstico preeclampsia por una razón de momios (OR) [0.5;0.3-0.9]<sup>12</sup>. Para la década de 1990 el mismo grupo de trabajo publicó un análisis de 449 recién nacidos de junio de 1984 a septiembre de 1987 en dos centros hospitalarios de Boston; encontrando que las únicas variables asociadas a preeclampsia que redujeron el riesgo de HIV, con un nivel de significancia estadística de 0.5, fue el diagnóstico propio de preeclampsia y la aplicación de SM<sup>13</sup>. Incluso la reducción de riesgo se observó en los recién nacidos de pacientes en las que se utilizó SM y que no tenían el diagnóstico de preeclampsia.

Sin embargo, en la discusión de resultados la asociación se atribuyó a un sesgo de selección y concluyó que no había soporte estadístico para el uso de SM. Incluso

en estudios observacionales subsecuentes no consiguió establecer con claridad la asociación. Hasta el inicio del siglo XXI (2002-2008) se publicaron los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados asociados al uso de SM para neuroprotección fetal (Cuadro 1) que se presentan a continuación.<sup>14-18</sup>

<b>Ensayo (n)</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Dosis</b>	<b>Desenlace</b>	<b>Resumen</b>
<b>MagNET<sup>14</sup></b> Mittendorf 2002	24-34 SDG. Trabajo de parto pretérmino. Tocólisis. (<4 cm dilatación) <i>n</i> = 92 <i>Neuro-protección</i> (>4 cm) <i>n</i> = 57	Evidencia de preeclampsia o infección materna o embarazo triple	Tocólisis Bolo 4g Infusión: 2-3g  Neuro Bolo 4g	Ultrasonido craneal y diagnóstico de PC a 18 meses.	Incremento en los desenlaces adversos compuesto  (OR 2.0, IC 95% 0.99 – 4.1)
<b>Magpie Trial,</b> Duley <sup>15</sup> , 2002 (1544)	Preeclampsia <37 SDG	Hipersensibilidad al SM, coma hepático, riesgo de insuficiencia renal o pacientes	4g bolo y 1g/h	Mortalidad por Eclampsia	Mortalidad neonatal (RR 1.02, 99% CI 0.92 – 1.14)

		con miastenia gravis			
<b>ACTOMg SO4, Crowther<sup>16</sup> 2003. (1062)</b>	<30 SDG  Nacimiento en 24 horas	Segundo periodo trabajo de parto, previo uso de SM, contraindicación para SM: <16 respiraciones por minuto, gasto urinario menor a 100 en las 4 horas previas, insuficiencia renal	4g bolo y 1g/h	Mortalidad a 2 años.  PC a 2 años.  Disfunción motora.	RR 0.83, CI 0.64–1.09  RR 0.83, CI 0.66–1.03  RR 0.53, CI 0.30–0.92

<p><b>PREMAG,</b> Marret<sup>17</sup> 2007 (573)</p>	<p>&lt;33 SDG,  Nacimiento en 24 horas</p>	<p>Malformaciones, inestabilidad cardiovascular o al menos uno de los siguientes: hipotensión, arritmias, alteraciones hidroelectrolíticas , insuficiencia renal, uso de bloqueadores de canales de calcio 24 horas previas, digitalinas o indometacina, signos de toxicidad por SM, miastenia gravis o indicación para cesárea de urgencia.</p>	<p>4gr en bolo</p>	<p>Mortalidad neonatal en conjunto previo al egreso o daño nervioso visto por US</p> <p>Disfunción motora</p>	<p>No hubo beneficio en la mortalidad o daño a materia blanca</p> <p>(OR 0.62, CI 0.41–0.93)</p>
<p><b>Ensayo</b> <b>(n)</b></p>	<p><b>Inclusión</b></p>	<p><b>Exclusión</b></p>	<p><b>Dosis</b></p>	<p><b>Desenlace</b></p>	<p><b>Resumen</b></p>



Semanas	RR (95% CI)		NNT para prevenir daño		Ensayos
	Muerte o PC	PC	Muerte o PC	PC	n
< 34	0.85	0.71	43	53	5, 6145
< 32	0.86	0.68	43	50	3, 3981
< 30	0.87	0.69	36	53	3, 2475
< 28	0.95	0.45	91	30	1, 938

Tabla 1. Numero necesario a tratar (NNT) por semana gestacional con sulfato de magnesio.<sup>20</sup>

### Farmacodinamia del sulfato de magnesio

El magnesio (Mg<sup>2+</sup>) es responsable de la homeostasis de transportadores de membrana a nivel vascular, neuronal y neuromuscular (Tabla 2); los niveles normales en sangre materna y fetal son 1.8 mg/dL y 2.0 mg/dL, respectivamente.<sup>21</sup>

#### Mecanismos de acción del SM

Bloqueo de los receptores NMDA neuronales.	Disminución de la expresión de acuaporinas en neuroglia
Prevención de la oxidación de la tetrahidrobiopterina	Formación de complejos con radicales hidroxilos OH <sup>-</sup>

Tabla 2. Farmacodinamia del sulfato de magnesio<sup>21</sup>.

### Farmacocinética del sulfato de magnesio

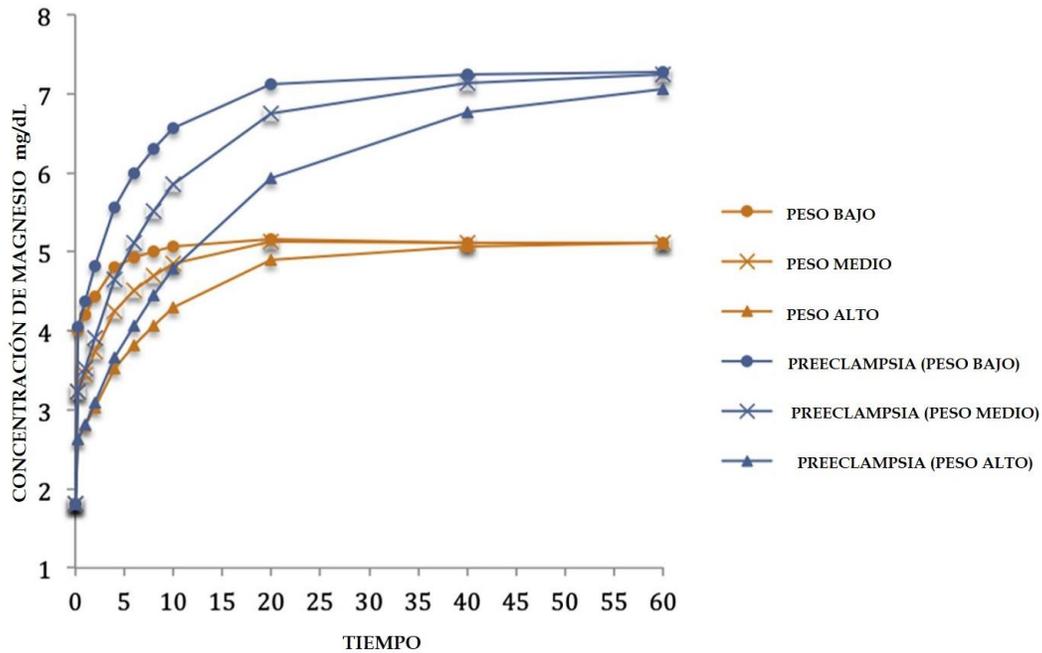
Existen dos modelos farmacológicos registrados en la literatura sobre factores farmacocinéticos responsables de la eficacia y seguridad del uso de SM.

Nakazawa et al.<sup>22</sup> publicaron un análisis retrospectivo de 100 pacientes que recibieron SM por indicación de tocólisis durante más de 48 horas con un esquema de 3g en carga para 1 hora y posteriormente un esquema de mantenimiento de 1-2 gramos por hora. Reportaron que la cinética de los niveles de magnesio depende

del nivel basal de magnesio, las proteínas séricas totales, el nivel de creatinina sérica y el peso materno. Se encontró la asociación independientemente de las semanas de gestación y el periodo de administración o si se trataba de un embarazo gemelar o único.

Brookfield et al.<sup>23</sup> con el propósito de desarrollar un modelo farmacocinético apropiado para describir las covariables del metabolismo del SM realizaron un estudio de cohorte prospectivo de octubre del 2012 a mayo 2014. Utilizando 4 gramos en carga y 2 gramos por hora de mantenimiento y mediciones séricas de magnesio a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y cada 6 horas durante su administración. Así mismo después de la suspensión de la indicación a la 1, 3, 6 y 12 horas. Utilizaron un sistema de simulación (NONMEM 7.2) para predecir el comportamiento de las concentraciones plasmáticas de magnesio de la población de estudio. (Gráfica 4)

Se incluyeron 111 mujeres con 687 mediciones de magnesio y 66 de cordón umbilical. Por lo que el efecto del peso materno en el volumen de distribución del magnesio y el efecto de la preeclampsia sobre la depuración del magnesio fue estadísticamente significativo. Siendo la edad gestacional, estado parto o postparto y la creatinina materna, no significativas.



Gráfica 4. Simulación de una dosis de carga de 4 gramos y 2 gramos de mantenimiento por hora por grupo de pacientes. Modificado de ref. 23.

Se determinaron las siguientes variables farmacocinéticas del SM en las pacientes de la cohorte prospectiva (Tabla 3):

Variable del modelo	Preeclampsia	No preeclampsia
Depuración del magnesio	3.98 L/h	5.8 L/h
Vida media	3.9	2.7
Concentración en estado estable	7.2 mg/dL	5.1 mg/dL
<b>No modificables</b>		
Volumen de distribución	22.5 L	
Tasa de transferencia al feto	0.94 +/- 0.15	

Tabla 3. Farmacocinética del sulfato de magnesio.<sup>23</sup>

El tiempo al cual se alcanza la concentración máxima se vio alterada por la variable del peso. Siendo menor para pacientes con peso menor a 55 y mayor para pacientes con 100 Kg.

Con el fin de dar recomendaciones sobre la optimización del uso del SM, analizaron los datos de la cohorte BEAM<sup>18</sup> utilizando su modelo farmacocinético prospectivo. Encontraron que la concentración sérica materna simulada de magnesio asociada con la menor probabilidad de PC es de 4.1 mg/dL (IC 95%: 3.7 - 4.4), con una probabilidad de ausencia del 98%. También la dosis total administrada simulada con la menor probabilidad de PC es de 64 gramos, con una probabilidad de ausencia del 96%.<sup>24</sup>

El último análisis realizado en pacientes con preeclampsia utilizando este modelo farmacocinético, determinó un esquema de mantenimiento ajustado a los parámetros de peso y creatinina sérica maternas que permite alcanzar las curvas de concentraciones séricas simuladas de un esquema de 4 gramos de impregnación y 1 gramo por hora de mantenimiento.<sup>25</sup> (Tabla 4)

Peso materno	Creatinina sérica materna		
	0.5 mg/dL	0.8 mg/dL	1.2 mg/dL
<b>65 kg</b>	1.0 g/h	0.8 g/h	0.6 g/h
<b>75 kg</b>	1.2 g/h	0.9 g/h	0.7 g/h
<b>85 kg</b>	1.3 g/h	1.0 g/h	0.8 g/h
<b>95 kg</b>	1.5 g/h	1.1 g/h	0.9 g/h
<b>105 kg</b>	1.6 g/h	1.2 g/h	1.0 g/h

*Tabla 4. Dosis de mantenimiento de MgSO<sub>4</sub> predichas para alcanzar una concentración comparable al esquema de Zuspan.<sup>25</sup>.*

La aplicación de estos modelos en pacientes con ERC puede llevar a la realización de protocolos clínicos estandarizados que permitan la optimización de las dosis para neuroprotección fetal, individualizando a las pacientes a una meta de magnesio sérico de 4.1 con el fin de disminuir el riesgo de toxicidad.<sup>22-25</sup>

Para definir toxicidad en el contexto de neuroprotección fetal se utilizan las manifestaciones clínicas de hipermagnesemia. Con un punto límite a una concentración sérica de 6 mg/dL donde se presentan alteraciones electrocardiográficas en los intervalos PR, QRS y QT por lo que representa un riesgo para desencadenar arritmias.

## **Material y método**

### **Arquitectura del estudio**

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal, retrolectivo.

### **Universo de estudio.**

Pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica y los recién nacidos pretérmino con registro de nacimiento entre el 2015-2018 que presenten criterios de inclusión por semanas de gestación o diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.

### **Tipo de muestreo.**

No probabilístico de casos consecutivos.

### **Tamaño de la muestra.**

Por tratarse de una entidad poco frecuente se incluyó el total de expedientes de pacientes con diagnóstico que hayan sido evaluados en el periodo de 2015-2018.

**Criterios de selección.****Criterios de inclusión:**

- Mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica entre las 24.0 a 33.6 semanas de gestación por FUM confiable o USG traspolado y que se resolvieron en el Instituto Nacional de Perinatología con indicación para uso de sulfato de magnesio por riesgo de nacimiento pretérmino.
- Recién nacidos obtenidos de madres con ERC entre 24.0-33.6 semanas de gestación con indicación de uso de sulfato de magnesio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin diagnóstico confirmatorio de enfermedad renal crónica por nefrología.
- Recién nacidos que por escala de Ballard o Capurro presentaron menos de 24 semanas y más de 33.6 semanas; ya que son los límites de edad gestacional que por ensayos clínicos aleatorizados presentaron beneficio del uso de la intervención.
- Recién nacidos que presentan malformaciones congénitas diagnosticadas prenatal o posnatalmente.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes cuyos expedientes no se encontraron en archivo muerto.
- Pacientes cuyo expediente no se encontró en el servicio de archivo clínico.
- Pacientes que decidieron alta voluntaria a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes que no continuaron atención clínica hasta la resolución del embarazo

**Definición y operacionalización de las variables. (Tabla 5 y Tabla 6)**

**Tabla 5. Descripción de variables para embarazadas con enfermedad renal crónica**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Edad materna</b>	Definida por el número de años desde la fecha de nacimiento al día de la resolución del embarazo	Número en años	Cuantitativa continua	años
<b>Edad gestacional</b>	Tiempo de embarazo que se mide por semanas tomando como referencia la fecha de última menstruación o por ultrasonido traspolado.	Número en semanas y días	Cuantitativa continua	Semanas y días

<b>Peso materno</b>	Valor otorgado al utilizar una báscula calibrada con el sistema internacional en kilogramos y gramos, y que está consignado en el expediente clínico previa a la resolución del embarazo	Kilogramos	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Talla materna</b>	Valor otorgado al utilizar un estadiómetro calibrado con el sistema internacional en metros y centímetros, consignado en	Metros	Cuantitativa continua	Metros

	el expediente clínico previa a la resolución del embarazo			
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación entre el peso y la altura, Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros.  Consignado en el expediente clínico.	Kilogramos/Metro <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	La existencia de al menos tres meses de una tasa de filtración glomerular	Estadio G1A1, G1A2, G1A3 G2A1, G2A2, G2A3 G3aA1, G3bA1	Cuantitativa ordinal	Estadio específico por KDIGO

	estimada (TFGe) < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , o por la presencia de marcadores de daño renal de tipo estructural, funcional o ambas	G3aA2, G3bA2 G3aA3, G3bA3 G4A1, G4A2, G4A3 G5A1, G5A2, G5A3		
<b>Uso de sulfato de magnesio</b>	Paciente candidata al uso de SM por neuroprotección fetal	Sí  No	Cualitativa nominal	
<b>Primera creatinina sérica (basal)</b>	Producto resultante del catabolismo muscular que se excreta por la orina.	Primer valor registrado en el expediente antes del uso de SM.	Cuantitativa continua	mg/dL

<b>Función renal por CKD-EPI creatinina</b>	Fórmula estandarizada en diferentes grupos poblacionales para predecir la función renal utilizando la creatinina basal	Valor calculado en ml/min/1.73m <sup>2</sup> utilizando la fórmula CKD-EPI creatinina	Cuantitativa a continua	mg/dL
<b>Volumen urinario</b>	Cantidad total de orina recolectada en mL al realizar la depuración de creatinina en 24 horas.	Mililitros registrados de orina total en la depuración de creatinina de 24 hora	Cuantitativa a continua	mL
<b>Proteinuria de inicio reciente o duplicación de proteinuria</b>	Gramos de proteínas urinarias cuantificadas en 24 horas o por spot	Proteínas urinarias calculadas en gramos	Cualitativa nominal	Si  No





	los genitales del recién nacido.			
<b>Peso neonatal</b>	Valor asignado al nacimiento utilizando una báscula calibrada con el sistema internacional en kilogramos y gramos y que está consignado en el expediente clínico	Kilogramos	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Vía de nacimiento</b>	Intervención en la que se concluyó el embarazo	1. Parto 2. Cesárea	Cualitativa nominal	
<b>Etiología de la resolución del embarazo pretérmino</b>	Causa obstétrica que se le atribuye el nacimiento pretérmino		Cualitativa nominal	

<b>Uso de esteroides para maduración pulmonar</b>	Historial registrado en expediente de unos de betametasona o dexametasona prenatal	Sí       No	Cualitativa nominal	Sí       No
<b>Uso de Sulfato de Magnesio</b>	Historial registrado de uso de SM	Sí       No	Cualitativa nominal	Sí       No
<b>Hemorragia intraventricular grave III-IV</b>	De acuerdo con los hallazgos ultrasonográficos y criterios de Papile	III       IV	Cualitativa ordinaria	Sí       No
<b>Leucomalacia periventricular</b>	Hallazgo de alteraciones sonográficas en materia blanca neonatal	Sí       No	Cualitativa nominal	Sí       No

<b>Morbilidad neurológica grave</b>	Hemorragia intraventricular grave III + Leucomalacia periventricular	Sí  No	Cualitativa nominal	Sí  No
<b>Apgar bajo</b>	Calificación de la escala de Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida extrauterina	Sí  No	Cualitativa nominal	Sí  No
<b>Hiperlactatemia neonatal</b>	Nivel de lactato en gasometría mayor o igual a 5 mmol/L	Sí  No	Cualitativa nominal	Sí  No
<b>Malformación congénita</b>	Defecto de la morfogénesis identificable al nacimiento o prenatalmente	Sí  No	Cualitativa nominal	Sí  No
<b>Tiempo de estancia en UCIN</b>	Manejo clínico en unidad de cuidados	1. Mayor a 30 días 2. Mayor a >60 días	Cuantitativa de razón	Sí  No



### **Métodos, técnicas y procesamiento de recolección de la información:**

Se buscó en el registro estadístico hospitalario del INPer de todos los nacimientos pretérmino ocurridos entre las 26-33.6 semanas entre el periodo del 01 enero 2015 al 31 diciembre de 2018. Se determinó el número de población por los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para recién nacidos y madres, respectivamente. Las variables fueron capturadas en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel 2015 ® por separado en una base de datos para madres y recién nacidos, con el fin de realizar un análisis independiente para los objetivos generales y específicos.

### **Análisis estadístico**

Se analizaron las variables utilizando el programa para análisis de datos estadísticos IBM® SPSS® Statistics versión 25 y se analizó con prueba de chi  $x^2$  para la comparación de variables categóricas. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas. Finalmente se utilizó una prueba de regresión logística binaria para la significancia de las variables continuas sobre la variable intoxicación de sulfato de magnesio.

### **Aspectos éticos.**

En el estudio se recopiló información contenida en los expedientes clínicos, por lo que se considera sin riesgos para el paciente. Se realizó la declaración por parte del autor principal y sus coordinadores que no presentan ningún conflicto de interés en particular con respecto al tema de investigación. En la NOM-012-SSA3-2012, establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Fracción 11.3 En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para

solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación. Esta norma concuerda parcialmente con las siguientes normas internacionales: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y el Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes, como establece la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares en el artículo 10. No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales; fracción VI. Cuando sean indispensables para la atención médica, la prevención, diagnóstico, la prestación de asistencia sanitaria, tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios.

### **Presupuesto**

Este estudio se realizó mediante la revisión de expedientes de pacientes, por lo tanto, no condiciona gastos adicionales a los que ya fueron empleados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, ya que se trata de un estudio retrospectivo; los gastos no previstos fueron cubiertos por el autor principal.

### **Resultados**

En el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de estudio, que comprende de 2015-2018, hubo 983 nacimientos pretérmino entre las 24-33.6 semanas de los cuales (n=28) fueron de madres con nefropatía. Para el análisis estadístico se excluyeron por expediente perdido (n=4), por edad gestacional mayor a 33.6 semanas (n=2) y por malformación congénita (n=3). Con un total de 19 casos de recién nacidos incluidos. En esta muestra la principal etiología de nacimiento pretérmino fue preeclampsia con datos de severidad (52.6%).

A un total de 15 recién nacidos se les administró sulfato de magnesio y en 4 no se administrado. No hay diferencias significativas entre los grupos para la vía de nacimiento y el uso de maduradores pulmonares. No se encontraron recién nacidos del género femenino en el grupo sin administración de sulfato de magnesio. La edad media gestacional muestral fue de 29.0 semanas. Encontrando que el 42.1 % del grupo de administración alcanzó la meta terapéutica de neuroprotección fetal. Destaca que los 2 casos de mortalidad de la muestra se presentaron en el grupo al cual se le administró sulfato de magnesio ( $p=0.440$ ).

En relación con los desenlaces analizados se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la presencia de leucomalacia en el grupo al cual no se le administró sulfato de magnesio con un riesgo relativo de 1.30 IC 95% (0.757-2.348)  $p=0.047$  cuando no se administra.

**Tabla 7. Características al nacimiento y morbimortalidad neonatal.**

	<b>Administración de sulfato de magnesio (n=15)</b>	<b>Sin sulfato de sulfato de magnesio (n=4)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad gestacional</b>	29.6 +/- 3.0	29.0+/-1.41	.530
<b>Mujer</b>	10 (66.7%)	0 (0%)	0.18
<b>Nacimiento por cesárea</b>	10 (66.7%)	3 (75%)	.576

<b>Peso al nacimiento</b>	1084.27 +/- 347	1041.25 +/-276	.764
<b>Restricción del crecimiento intrauterino</b>	2 (13.3%)	1 (25.0%)	.323
<b>Uso de maduración pulmonar</b>	11 (73.3%)	2 (50%)	.372
<b>Estancia &gt; 60 D UCIN</b>	6 (40%)	3 (75%)	.213
<b>Apgar bajo a los 5 minutos</b>	7 (46.7%)	3 (75%)	.313
<b>pH de cordón &lt; 7.1</b>	2 (15.4%)	0 (0%)	0.414
<b>Hiperlactatemia</b>	5 (45.5%)	2 (66.7%)	0.515
<b>Intubación</b>	9 (60.0%)	4 (100%)	0.126
<b>Epinefrina</b>	2 (13.3%)	0 (0%)	.440
<b>Leucomalacia</b>	0 (0%)	1 (25.0%)	0.047
<b>Hemorragia ventricular Grado III-IV</b>	1 (6.7%)	0 (0%)	0.596

<b>Morbilidad neurológica grave</b>	1 (6.7%)	1 (25.0%)	0.288
<b>Mortalidad</b>	2 (13.3%)	0 (0%)	0.440
<b>Parálisis cerebral a más de 6 meses de seguimiento pediátrico</b>	1 (7.7%)	0 (0%)	.571

Las pacientes embarazadas de la muestra (n= 27) tuvieron tres principales etiologías de ERC: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica crónica (52%). En un total de 21 pacientes se administró sulfato de magnesio y a 6 pacientes no. La media de edad del grupo que no recibió sulfato de magnesio fue de 7 años mayor ( $p = 0.031$ ). La muestra presenta un rango de IMC de sobrepeso para ambos grupos. Así mismo la media de la creatinina basal, de TFG no presentó diferencias entre ambos grupos.

Se realizó un análisis de regresión logística con las variables que describen la función renal en grupo al que se le administró sulfato de magnesio para determinar si alguna de las variables se correlaciona mejor con el riesgo de intoxicación por sulfato de magnesio. Aunque los valores no fueron estadísticamente significativos, presentan un patrón de correlación, siendo el más importante el peso materno ( $p=0.135$ )

**Tabla 8. Características de las pacientes embarazadas con ERC**

<b>Variable (s)</b>	<b>Administración de sulfato de magnesio (n=21)</b>	<b>Sin sulfato de sulfato de magnesio (n=6)</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>Edad materna</b>	27.71 +/- 5.5	35.33 +/- 7.8	<b>0.031</b>
<b>Edad gestacional</b>	29.0 +/- 2.9	30.28 +/- 2.425	0.953
<b>Nuliparidad</b>	8 (38.1%)	1 (16.7%)	.326
<b>Peso materno</b>	63.30 +/- 11.09	71.46 +/- 14.82	0.199
<b>Índice de masa corporal</b>	26.09 +/- 3.8	29.75 +/- 4.1	0.054
<b>Creatinina basal</b>	2.3 +/- 0.5	2.2 +/- 1.75	0.953
<b>Tasa de Filtrado Glomerular por CKD-EPI</b>	50.76 +/- 0.5	53.83 +/- 47.95	0.953
<b>Estadio KDIGO</b>			0.782
<b>G1</b>	3 (14.3%)	1 (16.7%)	.999
<b>G2</b>	6 (28.6%)	1 (16.7%)	.999
<b>G3a</b>	1 (4.8%)	1 (16.7%)	.999
<b>G3b</b>	3 (14.3%)	0 (0%)	.999
<b>G4</b>	4 (19.0%)	2 (33.3%)	.999
<b>G5</b>	4 (19.0%)	1 (16.7%)	.999

<b>Clasificación</b>			.408
<b>Davidson-Lindheimer</b>			
<b>Leve</b>	11 (40.7 %)	3 (11.1%)	0.9
<b>Moderada</b>	4 (14.8 %)	0 (0%)	0.9
<b>Severa</b>	6 (22.2 %)	3 (11.1%)	0.9
<b>Depuración de creatinina de 24 horas</b>	38.9 +/- 32.3	34.03 +/- 21.2	0.999
<b>Volumen urinario</b>	1962 +/- 1125	1900 +/- 916	0.851
<b>Duplicación de proteinuria</b>	5 (29.4%)	3 (60.0%)	0.211
<b>Deterioro de la función renal</b>	5 (23.8)	2 (33.3%)	0.639
<b>Sesión de diálisis</b>	5 (23.8%)	1 (16.7%)	0.711
<b>Administración de maduradores pulmonares</b>	13 (61.9%)	3 (50.0%)	0.601

	<b>Estadístico de Wald</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Peso materno</b>	2.239	0.135
<b>IMC</b>	0.790	.374
<b>Creatinina basal</b>	0.009	.925

<b>Tasa de filtrado glomerular</b>	.154	.695
<b>Volumen urinario</b>	0.95	.758
<b>Constante</b>	.399	.528

Tabla 9. Regresión logística para predecir intoxicación por sulfato de magnesio

## Discusión

El presente trabajo es un estudio original que evaluó la diferencia del tratamiento con sulfato de magnesio en la neuroprotección fetal en una cohorte de pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica, siendo la primera vez que se reporta dicha comparación en la literatura científica.

La neuroprotección con sulfato de magnesio para la prevención de parálisis cerebral está demostrado por Crowther y cols<sup>19</sup> con un RR de 0.68 IC 95% (0.54-0.87) sin embargo en nuestro estudio no fue posible obtener una medida de asociación. La leucomalacia como desenlace neonatal secundario en el metaanálisis de Crowther<sup>19</sup>, presenta un RR de 1.03 IC95% (0.91-1.16)  $p=0.50$  que no es significativa comparado con nuestros resultados con un riesgo relativo de leucomalacia al no utilizar sulfato de magnesio con una  $p=0.047$  RR 1.3 IC 95% (0.757-2.348). Sin embargo, en los resultados obtenidos no fue posible rechazar la hipótesis nula tanto con la variable parálisis cerebral, mortalidad, morbilidad neurológica grave, hemorragia intraventricular grado III y IV, intubación, uso de epinefrina e hiperlactatemia.

En el grupo de administración de sulfato de magnesio se presentaron dos casos de mortalidad ( $p=0.440$ ). En ambos la etiología de muerte se atribuyó a sepsis neonatal

por el antecedente de corioamnionitis; Edwards y cols<sup>28</sup> determinaron en la cohorte BEAM que la presencia de corioamnionitis no presenta una reducción significativa en la parálisis cerebral con un OR de 0.76, IC 95%: (0.19-2.76). En este sentido no es posible atribuir de manera directa el uso de sulfato de magnesio a la variable mortalidad.

El porcentaje del grupo que alcanzó la meta terapéutica de neuroprotección fue de 44.4% y se realizó un análisis con tablas de contingencia en este subgrupo de pacientes, pero no se encontró significancia estadística por lo que no se reportó

La mayoría de las pacientes recibió un esquema estándar o de Zuspan durante la administración de sulfato de magnesio y solamente un 33 % de ellas recibió un esquema modificado. Por lo que al total de la muestra de mujeres embarazadas se le aplicó una prueba estadística de regresión logística con el fin de determinar cuáles de las variables fisiológicas (Creatinina basal, Peso materno, Volumen Urinario o TFG) se correlacionan más la concentración máxima de magnesio observada (Cmax) o una concentración meta para neuroprotección (4.1 mg/dL) o intoxicación (6.0 mg/dL), encontrando significancia en el modelo para la variable intoxicación con un valor de P: 0.046 y un porcentaje de predicción de 78.6%. Aunque en el análisis de la ecuación no se logró determinar la medida más apropiada para predecir intoxicación (6.0 mg/dL), el peso materno fue el valor más cercano a una significancia (p=0.135). Este modelo de regresión junto a otros que se han publicado<sup>24-26</sup> parecen demostrar que el peso materno es el parámetro que puede establecer el comportamiento de un área bajo la curva en pacientes que se utiliza sulfato de magnesio.

Según la media de edad, peso, talla y la mediana de creatinina sérica analizada por la fórmula de CKD-EPI, el promedio de los sujetos en los que se administró tienen un TFG de 53 mg/dL y que corresponde a un estadio de enfermedad G3a, por lo cual con una  $p=0.04$  es posible afirmar que fuera del rango esos rangos no es posible afirmar un escenario de neuroprotección en esta muestra de pacientes. En la cohorte ToCOS se determinó que hasta el 85% de los sujetos con función renal en estadio G3 deteriorará su función renal. Parece que el estadio de enfermedad renal G3a es definitorio para determinar un desenlace perinatal adverso. Sin embargo, los alcances de esta afirmación deben someterse a otros modelos de estudio con mayor rigor estadístico.

La principal ventaja del estudio fue que se logró evaluar una cohorte que pertenece a una población de pacientes de alto riesgo para toxicidad por el uso de sulfato de magnesio. En caso de considerar cambiar la tendencia del diseño es posible que se considere poco ético por algún comité hospitalario. La principal limitante del estudio es que se utilizó un tipo de muestreo no probabilístico que derivó en un tamaño de muestra pequeño para evaluar el objetivo principal. Dentro de las variables que no se evaluaron fue la posibilidad de agudización de la función renal que puede presentarse en las pacientes con el diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad o por el uso mismo de sulfato de magnesio.

### **Conclusiones**

Existe un beneficio con el uso de sulfato de magnesio en embarazadas con enfermedad renal crónica que puede ser similar al de la población de los ensayos clínicos aleatorizados.

El sulfato de magnesio puede administrarse con un área bajo la curva similar a la de un esquema de Zuspan en pacientes con enfermedad renal crónica hasta el estadio G3a con un beneficio neuroprotector demostrada en la variable de leucomalacia.

No se encontró significancia estadística en el uso de sulfato de magnesio para protección contra hemorragia ventricular, parálisis cerebral, Apgar bajo, hiperlactatemia neonatal y uso de epinefrina.

La variable peso materno es el parámetro con mayor correlación para presentar intoxicación por sulfato de magnesio o niveles mayores o iguales a 6.0 mg/dL.

### **Perspectivas**

Sugerimos que bajo el modelo de este estudio retrospectivo es posible proponer la realización de una cohorte prospectiva que permita determinar con mejor precisión estadística los beneficios del uso de sulfato de magnesio con la menor toxicidad materna.

### **Referencias.**

1.- Webster P, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238–52. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

2.- Aldrete JA, Chiquete E, Rodríguez JA, Rincón R, Correa R, Peña R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Med Int Méx.* 2018;34(4):536–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i4.1877>

- 3.- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Mexico Health data. University of Washington, 2017. Disponible en: <http://www.healthdata.org/mexico?language=149>
- 4.- Cortés-Sanabria L, Ayala-Cortés R. A., Calderón-García C. E., Silva-Ocegueda A. Retos y perspectivas de la enfermedad renal crónica en México: a propósito del día mundial del riñón, 2017. Rev Salud Jalisco. 2017;4(1):6–9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2017/sj171b.pdf>
- 5.- Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. Kidney Int. 2017;91(5):1047–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.045>
- 6.- Meneses-Mendoza E, Hernández-López MF, Serrano Clavero CI, Juárez Carcaño F, Lozano-Ascencio R, Serván-Mori E, et al. Situación de la Salud Sexual y Reproductiva. República Mexicana. Consejo Nacional de Población, 44 pp. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/237216/Cuadernillo\\_SSR\\_RM.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/237216/Cuadernillo_SSR_RM.pdf)
- 7.- Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation & Management of CKD. Kidney Int Suppl. 2013;3(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
- 8.- Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, et al. Serum Creatinine Levels Before, During, and after Pregnancy. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(2):205–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17948>

- 9.- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):2011–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050459>
- 10.- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):625–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.005>
- 11.- Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:1182–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003256>
- 12.- Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, et al. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med.* 1987;15(4):333–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpme.1987.15.4.333>
- 13.- Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, et al. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* 1992;7(1 PG-70–6):70–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/088307389200700113>
- 14.- 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(6):1111–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.123544>
- 15.- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A

randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–90. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08778-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08778-0)

16.- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth. *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2669-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2669>

17.- Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: The randomised controlled PREMAG trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(3):310–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x>

18.- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner M, 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801187>

19.- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(10):1–24. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.1002398>

20.- Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376- Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2019;41(4):505–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.09.018>

21.- Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Coronado P, Toledo F, Salsoso R, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta*.

2018;69(March):134–9.

Disponibile

en:

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.011>

22.- Nakazawa H, Uchida A, Minamitani T, Makishi A, Takamatsu Y, Kiyoshi K, et al. Factors affecting maternal serum magnesium levels during long-term magnesium sulfate tocolysis in singleton and twin pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(8):1178–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jog.12690>

23.- Brookfield KF, Su F, Elkomy MH, Drover DR, Lyell DJ, Carvalho B. Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women Presented in part at the Society for Maternal Fetal Medicine 35th Annual Meeting, San Diego, CA, February 1-6, 2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):737.e1-737.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.060>

24.- Brookfield KF, Elkomy M, Su F, Drover DR, Carvalho B. Optimization of Maternal Magnesium Sulfate Administration for Fetal Neuroprotection: Application of a Prospectively Constructed Pharmacokinetic Model to the BEAM Cohort. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(11):1419–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcph.941>

25.- Du L, Wenning L, Migoya E, Xu Y, Carvalho B, Brookfield K, et al. Population Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Standard Magnesium Sulfate Treatments and Alternative Dosing Regimens for Women With Preeclampsia. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(3):374–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcph.1328>

26.- Bertiger G, Jones E, Dahdal DN, Marshall DC, Joseph RE. Serum magnesium concentrations in patients receiving sodium picosulfate and magnesium citrate bowel preparation: an assessment of renal function and electrocardiographic conduction. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2015;8 215–224. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CEG.S79216>

27.- Edwards JM, Edwards LE, Swamy GK, Grotegut CA. Magnesium sulfate for neuroprotection in the setting of chorioamnionitis. J Matern Neonatal Med.

2018;31(9):1156–60.

Disponible

en:

<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1311312>

<b>Abreviaturas</b>	
<b>ERC</b>	<b>Enfermedad Renal Crónica</b>
<b>IHME</b>	<b>Institute for Health Metrics and Evaluation</b>
<b>TFG</b>	<b>Tasa de Filtrado Glomerular</b>
<b>KDIGO</b>	<b>Kidney Disease Improving Global Outcomes</b>
<b>ToCOS</b>	<b>Torino-Cagliari Observational Study</b>
<b>OR/RM</b>	<b>Odds ratio/Razón de momios</b>
<b>SM</b>	<b>Sulfato de Magnesio</b>
<b>HIV</b>	<b>Hemorragia intraventricular</b>
<b>PC</b>	<b>Parálisis cerebral</b>
<b>NNT</b>	<b>Número necesario a tratar</b>
<b>RR</b>	<b>Riesgo relativo</b>
<b>IC</b>	<b>Intervalo de confianza</b>
<b>Ref</b>	<b>Referencia</b>
<b>INPer</b>	<b>Instituto Nacional de Perinatología</b>