



ORIGINAL

Terapia prenatal con sulfato de magnesio y obstrucción intestinal por meconio en recién nacidos pretérmino



Ainhoa Gochi Valdovinos, María Arriaga-Redondo*, Ester Dejuan Bitriá, Isabel Pérez Rodríguez, Elena Márquez Isidro y Dorotea Blanco Bravo

Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 9 de julio de 2020; aceptado el 31 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 25 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Recién nacido prematuro;
Sulfato de magnesio;
Obstrucción meconial;
Insuficiencia respiratoria;
Insuficiencia cardiaca

Resumen

Introducción: El sulfato de magnesio (SMg) ha demostrado eficacia como neuroprotector en pretérminos < 32 semanas. Su efecto adverso más documentado es la depresión cardiorrespiratoria, siendo dudosa su relación con la obstrucción meconial.

El objetivo principal del estudio es analizar la posible asociación entre el SMg antenatal y la obstrucción meconial.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo analítico, de neonatos < 32 semanas de edad gestacional ingresados en un hospital terciario (enero del 2016 a diciembre del 2017). Se recogieron datos epidemiológicos, perinatales y de evolución posnatal, comparando expuestos y no expuestos a SMg.

Resultados: Se incluyeron 201 pacientes (146 recibieron SMg y 55 no). No existieron diferencias en la edad gestacional media ($28,4 \pm 2,2$ vs. $28,7 \pm 2,8$ semanas, respectivamente), ni en el resto de variables epidemiológicas y perinatales, salvo en expuestos, la administración más frecuente de corticoides antenatales (75,9 vs. 53,7%; $p = 0,002$), y en no expuestos el parto múltiple (52,7 vs. 36,6%; $p = 0,027$), y el sexo femenino (56,4 vs. 37%; $p = 0,013$). No hubo diferencias significativas en la obstrucción meconial (75,9% expuestos vs. 67,3% no expuestos; $p = 0,23$), aunque la estimulación rectal repetida fue más frecuente en el grupo tratado (43,2 vs. 27,9%; $p = 0,08$). Tampoco hubo diferencias en las principales variables de depresión cardiorrespiratoria: Apgar al primer minuto 6,2 vs. 5,6 en expuestos y no expuestos, respectivamente ($p = 0,75$) y a los cinco minutos 7,9 vs. 7,6 ($p = 0,31$), reanimación avanzada 26 vs. 31,5% ($p = 0,44$), FiO_2 máxima 45,5 vs. 48 ($p = 0,58$) y necesidad inicial de inotrópicos 10,3 vs. 20,8% ($p = 0,55$).

Conclusiones: El presente estudio no halló asociación entre la administración de SMg y la obstrucción meconial o la depresión cardiorrespiratoria.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.arriaga@salud.madrid.org (M. Arriaga-Redondo).

KEYWORDS

Preterm infant;
Magnesium sulfate;
Meconium
obstruction;
Respiratory
insufficiency;
Heart failure

Prenatal therapy with magnesium sulphate and intestinal obstruction due to meconium in preterm newborns

Abstract

Introduction: Magnesium sulphate ($MgSO_4$) therapy has shown to be useful as a neurological protector in the preterm newborn below 32 weeks of gestation. The most documented adverse effect is cardiorespiratory failure, whereas its relationship with meconium obstruction is controversial.

The main objective of this study was to analyse the possible association between prenatal $MgSO_4$ therapy and meconium obstruction.

Patients and methods: An analytical retrospective study was conducted on < 32 weeks preterm babies admitted to a tertiary-level hospital (January 2016-December 2017). Epidemiological, prenatal and postnatal data on the outcomes were obtained, analysed and compared in both groups (exposed to $MgSO_4$ and not exposed).

Results: The study included 201 patients (146 exposed and 55 non-exposed). There were no significant differences in the mean gestational age (28.4 ± 2.2 vs. 28.7 ± 2.8 weeks, respectively), or in the rest of epidemiological and perinatal variables. Prenatal corticosteroid therapy was more frequent in the $MgSO_4$ group (75.9 vs. 53.7%; $p = .002$), and in the non-exposed group there were more multiple pregnancies (52.7 vs. 36.6%; $p = .027$), and female gender (56.4 vs. 37%; $p = .013$). There were no statistically significant differences in the presence of meconium obstruction (75.9% in exposed vs. 67.3% in non-exposed; $p = .23$), although repeated rectal stimulation was more frequent in the exposed group (43.2 vs. 27.9%; $p = .08$). Furthermore, there were no significant differences in the main cardiorespiratory variables: 1-minute Apgar score (6.2 in $MgSO_4$ -exposed vs. 5.6 in non-exposed; $p = .75$), 5-minutes Apgar score (7.9 vs. 7.6; $p = .31$), advanced newborn resuscitation (26 vs. 31.5%; $p = .44$), maximum FiO_2 (45.5 vs. 48; $p = .58$), and initial inotropic requirements (10.3 vs. 20.8%; $p = .55$).

Conclusions: This study found no correlations between $MgSO_4$ therapy and meconium obstruction or cardiorespiratory failure.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El sulfato de magnesio (SMg) es un catión principalmente intracelular, ampliamente empleado en medicina, con capacidad de disminuir la excitabilidad neuronal y transmisión neuromuscular¹. Su mecanismo de acción no está completamente establecido^{2,3}, aunque existen numerosas hipótesis para sus diferentes efectos. Se emplea, entre otras indicaciones, en el tratamiento de arritmias¹, crisis asmáticas graves⁴ o alteraciones iónicas¹. Actualmente, su principal utilidad en obstetricia es, por un lado, la profilaxis o tratamiento de crisis convulsivas maternas asociadas a preeclampsia (habiendo demostrado superioridad frente a diazepam y fenitoína⁵⁻⁸) y, por otro lado, la neuroprotección del recién nacido (RN) en aquellas gestaciones de 24 a 31⁺⁶ semanas con riesgo de parto inminente o necesidad de finalización electiva de causa materna o fetal en menos de 24 horas, habiendo demostrado disminuir la incidencia y gravedad de la parálisis cerebral en el recién nacido pretérmino (RNPT)^{3,6}.

Los efectos secundarios están relativamente bien documentados en la madre. La mayoría son menores (vómitos, rubefacción, mareo), aunque también se han reportado efectos graves como fallo respiratorio, fallo cardíaco o éxitus, raros y generalmente asociados con magnesemias elevadas⁵. Sin embargo, el perfil de seguridad de su uso

antenatal en pretérminos aún no está claro y las referencias en la literatura científica son escasas^{5,9}. Existe evidencia que sugiere que la exposición materna a SMg podría relacionarse con un riesgo aumentado de complicaciones neonatales, algunas mejor documentadas como la depresión cardiorrespiratoria o del sistema nervioso central (SNC) y otras con menor presencia en la literatura y hallazgos controvertidos, como la obstrucción intestinal por meconio^{10,11}.

Aunque en adultos la hipermagnesemia se ha asociado con parálisis intestinal¹², de momento existen dudas respecto a la relación entre el SMg antenatal y la presencia en los RN de retraso de la evacuación de meconio, síndrome del tapón meconial y perforación intestinal espontánea^{13,14}, existiendo escasas referencias¹³.

El objetivo principal del estudio es analizar la posible asociación entre la administración antenatal de SMg como neuroprotector en los RNPT y la aparición de obstrucción meconial. Como objetivo secundario destaca analizar los posibles efectos del SMg en la depresión cardiorrespiratoria al nacimiento.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico incluyendo todos los neonatos < 32 semanas de edad gestacional,

ingresados entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas mayores. El proyecto fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación.

En relación con el cálculo del tamaño muestral, se estimó que con una muestra de 201 pacientes se pueden detectar como significativas, diferencias de un 23% (28-55%) con una potencia de 81% y un error alfa de 0,05.

Se registraron datos epidemiológicos de la gestación y periodo perinatal y datos de evolución clínica y analítica del RN en la primera semana de vida. Se compararon estas variables entre el grupo de pacientes que recibió SMg antenatalmente con aquellos que no.

La pauta de administración materna de SMg siguió el protocolo del centro, basado en las recomendaciones de la SEGO: dosis de carga de 4 g en 5-20 minutos, seguida de dosis de mantenimiento de 1-2 g/h intravenoso.

La obstrucción meconial fue definida como retraso en la eliminación meconial ≥ 48 h y/o necesidad de estimulación rectal repetida para realizar deposición y/o retraso ≥ 48 h entre la primera y segunda deposición. Se consideró estimulación rectal repetida a dos o más estimulaciones realizadas a criterio del médico/enfermero ante la ausencia de evacuación espontánea del meconio y/o síntomas clínicos como distensión abdominal o disconfort. Las repercusiones de la obstrucción fueron definidas como retraso en el inicio de nutrición enteral (NE), en la retirada de nutrición parenteral (NPT) o aparición de enterocolitis necrotizante (ECN).

Las variables empleadas para el estudio de la depresión cardiorrespiratoria fueron la puntuación de Apgar al nacimiento, el tipo de reanimación y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) máxima en paritorio, la acidosis y necesidad de inotrópicos en las primeras horas de vida.

Para el análisis estadístico, los datos categóricos se expresaron como porcentajes y los cuantitativos como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, según si su distribución seguía la normalidad o no. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de χ^2 o test exacto de Fisher y para las cuantitativas en forma de pruebas paramétricas (*t* de Student) o no paramétricas (*U* de Mann-Whitney), según su distribución. Se consideró significación estadística $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBS SPSS Statistics, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Entre enero del 2016 y diciembre del 2017 nacieron 219 prematuros menores de 32 semanas. Se incluyeron 201 pacientes (146 cuyas sus madres recibieron SMg y 55 que no), excluyendo aquellos con malformaciones mayores.

Las principales variables maternas, del parto y del RN se recogen en la [tabla 1](#). Destaca que en el grupo sin SMg fueron más frecuentes el embarazo múltiple y el hipotiroidismo materno y menos frecuente la terapia prenatal con corticoides. Respecto al RN, solo hubo diferencias significativas en el género, siendo el femenino más frecuente en el grupo sin SMg.

No hubo diferencias en cuanto a la presencia de obstrucción meconial ni en el intervalo entre la primera y la segunda deposición, las horas de inicio de NE o el tiempo hasta alcanzar la NE exclusiva. Tampoco respecto a la presencia de ECN ni el momento de su aparición. Aunque sin significación estadística, sí se observó mayor tendencia a precisar estimulaciones rectales repetidas para iniciar tránsito en el grupo tratado (43,2 vs. 27,9% en el grupo sin SMg [$p = 0,08$]) ([tabla 2](#)).

En relación con la depresión cardiorrespiratoria perinatal, no se hallaron diferencias significativas en las variables registradas ([tabla 2](#)).

Discusión

El SMg se ha incluido en la última década en las guías internacionales como terapia neuroprotectora antenatal de los RNPT. Las consecuencias neonatales, así como su perfil de seguridad en prematuros, aún no están claros y las referencias en la literatura médica son escasas^{5,9}. En este sentido, este trabajo arroja información sobre los posibles efectos del SMg antenatal a nivel intestinal en el RNPT.

El posible aumento de incidencia de obstrucción meconial es una hipótesis controvertida, que además tiene escasa presencia en la literatura. Como dificultad añadida está que, aunque la obstrucción meconial en los prematuros se describe de forma creciente en las últimas décadas¹⁵, no existe un acuerdo sobre sus criterios diagnósticos definitivos. En nuestro estudio se definió de acuerdo con las referencias bibliográficas¹⁵⁻¹⁷.

Este estudio no encontró diferencias en la presencia de obstrucción meconial en relación con el SMg antenatal. A este respecto, los estudios publicados hasta la fecha muestran datos contradictorios. Sokal et al. describieron, en 1972, dos RN con terapia antenatal de SMg y ausencia de eliminación de meconio en las siguientes 24 horas con distensión abdominal y vómitos asociados. Ambos pacientes eran mayores de 35 semanas y presentaban magnesemia elevada. Ninguno de los otros 10 neonatos con hipermagnesemia desarrolló distensión abdominal, si bien sus niveles séricos de magnesio fueron menores¹⁸. Desde entonces, diferentes estudios han intentado relacionar ambos eventos, sin lograr hallazgos significativos^{19,20}, o con resultados poco concluyentes¹⁶. Cuenca et al.¹⁶ estudiaron retrospectivamente diversos factores asociados con la obstrucción meconial, entre ellos la terapia antenatal con SMg. Incluyeron 61 neonatos diagnosticados de obstrucción meconial, objetivando en el 16% administración de SMg antenatal. Sin embargo, la edad gestacional media de 35 semanas haría estos resultados poco comparables con nuestro estudio. No hemos encontrado otros estudios que relacionen el diagnóstico de obstrucción meconial con la administración antenatal de terapia neuroprotectora con SMg.

No obstante, sí existen algunos artículos que estudian las variables que definen este síndrome de obstrucción meconial. Una de dichas variables estudiadas en el presente trabajo fue el retraso en la eliminación de meconio, más allá de las primeras 48 horas de vida, sin hallarse diferencias significativas entre los grupos. Si bien la relación no está establecida, algunas publicaciones sí relacionan el SMg antenatal con el retraso en la evacuación meconial. Riaz et al.²¹

Tabla 1 Características basales de la muestra

	Sí SMg (n = 146)	No SMg (n = 55)	p
Edad materna en años (media ± DE)	32,5 ± 6,3	33 ± 4,9	0,672
Gestación múltiple (n, %)	52 (36,6)	29 (52,7)	*0,027
Diabetes gestacional (n, %)	9 (6,3)	3 (5,8)	0,901
Hipotiroidismo (n, %)	13 (8,9)	15 (28,8)	*0,000
Eclampsia (n, %)	24 (16,7)	5 (9,1)	0,176
Corticoides prenatales (n, %)	110 (75,9)	29 (53,7)	*0,002
Corioamnionitis (n, %)	18 (12,5)	5 (9,1)	0,501
Cesárea (n, %)	86 (59,3)	32 (59,3)	0,995
Anestesia general (n, %)	13 (9,5)	8 (17,8)	0,131
Edad gestacional (sem)	28,4 ± 2,2	28,7 ± 2,8	0,17
PRN, gramos (media, DE)	1.145 ± 348	1.172 ± 383	0,643
Sexo femenino (n, %)	54 (37)	31 (56,4)	*0,013
CIR (n, %)	18 (12,3)	2 (3,6)	0,066

SMg: sulfato de magnesio; DE: desviación estándar; PRN: peso del recién nacido; Sem: semanas; diabetes gestacional: diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo (dos glucemias basales \geq 126 mg/dL en días diferentes o \geq 200 mg/L o SOG alterada); eclampsia: aparición de convulsiones tipo gran mal en una gestante con preeclampsia, no atribuible a otras causas; CIR: crecimiento intrauterino restringido (PFE $<$ p3 o PFE $<$ p10, con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas).

* Valor p estadísticamente significativo $<$ 0,05.

Tabla 2 Relación del sulfato de magnesio con el íleo paralítico y la depresión cardiorrespiratoria. Variables resultado

	Sí SMg (n = 146)	No SMg (n = 55)	p
Días de ingreso (media, DE)	102 ± 7,8	90 ± 12,8	0,431
Éxito (n, %)	17 (11,6)	9 (16,4)	0,374
Obstrucción intestinal por meconio (n, %)	105 (75,9)	35 (67,3)	0,23
Meconiorrexis $>$ 48 hvd (n, %)	52 (28)	17 (34)	0,62
Necesidad repetida de estimulación rectal para iniciar deposiciones (n, %)	41 (43,2)	12 (27,9)	0,08
Intervalo entre deposiciones $>$ 48 horas (n, %)	62 (51,2)	19 (43,2)	0,36
Hdv inicio nutrición enteral (media, DE)	30,6 ± 1,8	31,6 ± 3,8	0,81
Ddv nutrición enteral exclusiva (media, DE)	10,7 ± 0,9	11,6 ± 1,6	0,21
NEC (n, %)	26 (17,8%)	15 (27,3%)	0,12
Días de vida NEC (media, DE)	14, ± 2	12,8 ± 1,9	0,5
Apgar min 1 (media, DE)	6,2 ± 1,9	5,6 ± 2	0,75
Apgar min 5 (media, DE)	7,9 ± 1,4	7,6 ± 1,5	0,31
REA avanzada (n, %)	38 (26)	17 (31,5)	0,44
pH en primera gasometría (media, DE)	7,26 ± 0,01	7,25 ± 0,1	0,87
Láctico en primera gasometría (media, DE)	2,86 ± 1,9	2,83 ± 1,8	0,5
FiO ₂ máxima en paritorio (media, DE)	45,5 ± 2,1	48 ± 4,2	0,58
Inotrópicos en primeras 72 horas (n, %)	15 (10,3)	11 (20,8)	0,55

Hdv: horas de vida; Ddv: días de vida; DE: desviación estándar; NEC: enterocolitis necrotizante (el diagnóstico y la estadificación de la NEC se basaron en las manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas); REA: reanimación neonatal (reanimación avanzada: REA tipo IV –intubación oro o nasotraqueal– y REA tipo V –masaje cardíaco–); FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

publicaron uno de los pocos estudios que se refieren al tema. Reportaron retraso de meconiorrexis en 38% de los RN con hipermagnesemia frente al 15% del grupo control, no alcanzando la diferencia significación estadística. Un estudio más reciente¹³ recoge de forma prospectiva 56 prematuros $<$ 32 semanas que reciben SMg antenatal como neuroprotector, comparándolos con 51 controles de un grupo histórico. Objetivan que en el grupo expuesto existen más casos de retraso de evacuación meconial (9,6 vs. 2% del grupo control), sin ser significativo. Por otro lado, sorprendentemente

encuentran que el subgrupo $<$ 30 semanas expuesto tuvo significativamente con mayor frecuencia su primera deposición en las primeras 48 h, frente a los no expuestos. En nuestro estudio, no se ha realizado un análisis por subgrupos para los menores de 30 semanas, pero dicha diferencia no se ha objetivado en el total de la muestra de prematuros $<$ 32 semanas, donde la primera deposición se realizó antes de las 48 horas en el 72% del grupo SMg vs. 66% del grupo control (p = 0,62).

Gursoy et al.²⁰ investigan el efecto del SMg antenatal en el flujo sanguíneo intestinal en RNPT, encontrando un flujo

mesentérico similar en ambos grupos, sin diferencias en el momento de la primera deposición. No obstante, resaltan que les resulta difícil arrojar conclusiones, ya que el único parámetro registrado fue el momento de la primera deposición, sin tener en cuenta otros parámetros de tránsito intestinal.

Tampoco encontramos diferencias en un intervalo mayor de 48 horas entre la primera y segunda deposición. Sí existió mayor necesidad de estimulación rectal para realizar deposición en el grupo del SMg, aunque sin significación estadística. No hemos encontrado en la literatura otros estudios que analicen dichas variables.

Asimismo, se ha estudiado la relación del SMg y la alimentación. En este sentido, tampoco hemos encontrado diferencias significativas en el momento de inicio de NE ni el tiempo en alcanzar la NE exclusiva. Estos datos van en consonancia con los publicados en el estudio de Gursoy et al.²⁰, que tampoco encuentra diferencias en el momento de alcanzar la NE exclusiva.

Como último punto en relación con las complicaciones intestinales del SMg, investigamos la incidencia de ECN en ambos grupos, no encontrando diferencias. Existen otros estudios que tampoco han establecido relación entre el SMg antenatal y la ECN²². Downey et al. estudiaron la incidencia de ECN y perforación intestinal aislada en RN de 323 unidades neonatales, con el objetivo de determinar si la exposición antenatal al magnesio se asociaba con perforación intestinal espontánea en RN de peso extremadamente bajo (< 1.000 g). Incluyeron 28.035 RN, de los cuales, 11.789 habían sido expuestos a SMg antenatal. La media de EG de los expuestos y no expuestos fue menor (26 semanas), que en nuestro estudio (28 semanas). En este estudio no encontraron asociación entre exposición y un riesgo aumentado de perforación intestinal espontánea o ECN, hallazgos concordantes con los nuestros.

Por otro lado, otro efecto adverso del SMg antenatal referido en la literatura son los efectos cardiorrespiratorios neonatales. A pesar de que actualmente las hipótesis sobre estos efectos no han sido probadas²³, en la séptima edición del *Textbook of Neonatal Resuscitation*, el SMg está incluido en la lista de drogas que administradas a la madre pueden causar depresión respiratoria neonatal²⁴.

Nuestro estudio no halló diferencias significativas en el Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, la necesidad de reanimación al nacimiento, la FiO₂ máxima en paritorio, el pH y láctico en la primera gasometría ni la necesidad de inotrópicos en las primeras 72 horas. Las publicaciones existentes al respecto, aunque en mayor número que las publicaciones sobre complicaciones intestinales, tampoco son uniformes, arrojando incluso, en muchos casos, conclusiones opuestas.

Así, Lipsitz y English¹⁰ reportaron hace 50 años una serie de 16 neonatos que sufrieron hipotonía, hiporreflexia y depresión respiratoria, atribuidos a la administración materna de SMg. Más tarde, Lipsitz²⁵ reportó una serie de casos más amplia, incluyendo 37 RN en los que encontró que la puntuación Apgar era menor tras SMg antenatal. Riaz et al. hallaron mayor incidencia de hipotonía y puntuaciones Apgar más bajas en los RN expuestos²¹, siendo este estudio poco comparable al nuestro por ser neonatos > 34 semanas, en los que el SMg se administró por patología materna

y no como neuroprotector fetal. No hallaron relación entre dichos efectos y la magnesemia materna o neonatal, la dosis ni la duración de la terapia con SMg. Publicaciones más recientes²⁶ encuentran que los síntomas de depresión del SNC o los efectos cardiorrespiratorios, como la variabilidad en la frecuencia cardíaca o disminución de los movimientos respiratorios existían, aunque la magnesemia materna estuviera en rango terapéutico (4-8 mg/dL), aunque el estudio se realizó con madres que recibieron SMg como agente tocolítico y sin registrarse la magnesemia neonatal. La mayoría de estudios que encuentran menores valoraciones de Apgar y mayor hipotonía y necesidad de intubación son en relación con la magnesemia materna y habitualmente realizados en neonatos a término, con dosis de tratamiento de preeclampsia y eclampsia^{9,13}, siendo por tanto, poco comparables con nuestro estudio.

Por otro lado, como se ha referido previamente, existe también un número representativo de estudios que han encontrado que dichos efectos neuromusculares en el RN no tienen relevancia clínica^{5,13,27-29}, hallazgos en consonancia con nuestros resultados. Muchos de estos estudios se realizan, además, en una población más similar a la nuestra, siendo pacientes pretérmino < 32 semanas y administrándose el SMg como terapia neuroprotectora. Así, en 2008, Rouse et al. desarrollaron un ensayo clínico que randomizaba la infusión de SMg o placebo a 2.241 madres con parto entre la semana de gestación 24 y 31. No objetivaron mayor muerte perinatal, hipotonía neonatal ni otras morbilidades en los expuestos. Sí se asoció esta terapia con una reducción significativa de la parálisis cerebral, sobre todo en nacidos entre las 24 y 27 semanas²⁸. De Jesus et al. compararon de forma retrospectiva los eventos cardiorrespiratorios entre pretérminos (23⁺⁰ a 28⁺⁶ semanas de gestación), expuestos y no expuestos a SMg, sin recoger la causa de administración del SMg. No encontraron relación entre el SMg antenatal y un riesgo incrementado de eventos cardiorrespiratorios posnatales inmediatos. Asimismo, el grupo expuesto presentó menor necesidad de ventilación mecánica endotraqueal en el tercer día de vida y de tratamiento para la hipotensión en el primer día de vida, a pesar de tener un menor peso al nacimiento y una menor EG. No encontraron que el grupo expuesto tuviera mayor riesgo de reanimación neonatal, morbilidades neonatales, mortalidad, retraso en la alimentación ni hospitalizaciones más prolongadas⁵. Hallazgos similares a estos y a los de nuestro estudio fueron encontrados por Lloreda et al.¹³, con un estudio de características similares (RN < 32 semanas, expuestos al SMg como neuroprotector), aunque prospectivo. Encontró que no existieron diferencias significativas en la reanimación avanzada, ventilación mecánica invasiva, ni mortalidad, así como otras comorbilidades ya descritas, como el tiempo hasta la primera deposición. Por otro lado, un metaanálisis basado en las guías PRISMA (2016)³⁰ halló que el riesgo de una puntuación Apgar < 7 a los cinco minutos, la necesidad de oxígeno a las 36 semanas y la ventilación mecánica parece mayor en neonatos expuestos, sin ser las diferencias significativas. Tampoco encontraron diferencias en la mortalidad. Existen también revisiones sistemáticas que coinciden con nuestros hallazgos, como la llevada a cabo por Magee et al.²⁹, quien destaca que el SMg no afecta a la incidencia de Apgar < 7 a los cinco

minutos, la hipotonía neonatal ni la necesidad de soporte ventilatorio.

Como limitaciones del presente trabajo destaca que es un estudio retrospectivo, con las limitaciones y riesgo de sesgos inherentes al mismo. No se han estudiado ni correlacionado las dosis y duración de SMg antenatal ni la magnesemia materna o neonatal, existiendo en la literatura hallazgos contradictorios al respecto, ni el motivo por el que unos pacientes recibieron SMg y otros no, por no constar estos datos expresamente en la historia clínica en la mayor parte de los casos. No obstante, la mayor presencia de embarazo múltiple y la menor proporción de corticoides antenatales en el grupo no expuesto podrían explicarse por su probable relación con un parto precipitado, sin tiempo para instaurar tampoco la terapia con SMg.

Por otro lado, no se establecen diferentes grupos según la EG (a pesar de existir diferencias en el desarrollo madurativo y capacidad de adaptación neonatal, según la EG) por suponer una reducción en la significación estadística de los resultados, ya que la *n* por subgrupos era pequeña.

En último lugar, no se investiga la detección posterior de patologías como megacolon agangliónico o fibrosis quística, que podrían sesgar los resultados relacionados con las complicaciones intestinales, si bien la evolución de los pacientes fue lo suficientemente satisfactoria hasta el momento del alta como para no precisar estudios que implicaran uno de dichos diagnósticos previo al alta.

Finalmente, cabe destacar que la muestra del estudio es homogénea en relación con los principales antecedentes gestacionales y perinatales y a las características neonatales, resaltando únicamente una mayor frecuencia de embarazo múltiple y una menor proporción de corticoides antenatales en el grupo sin SMg, ya comentadas en este apartado. Como apunte adicional, cabría pensar que la mayor tasa de esteroides prenatales en los expuestos podría conllevar a una mejor evolución respiratoria de este grupo. Sin embargo, no hubo diferencias a corto plazo en la necesidad de reanimación avanzada, puntuación de Apgar, FiO₂ inicial o días de ingreso. Por último, los autores no han encontrado explicación ni bibliografía que explique por qué el hipotiroidismo y sexo femenino fueron significativamente más frecuentes en el grupo no expuesto. Sobre el hipotiroidismo materno, este tuvo una incidencia del 28,8% en el grupo tratado vs. 8,9% en el no tratado con SMg (*p* = 0,000), sin encontrar los autores explicación causal. Sin embargo, los autores no creen que este dato interfiera en los resultados, dado que en todos los casos se instauró un tratamiento sustitutivo materno adecuado.

Conclusiones

El presente estudio no halló asociación entre la administración materna antenatal de SMg y la aparición de obstrucción meconial o depresión cardiorrespiratoria neonatal.

Los autores recomiendan realizar estudios prospectivos que, además, tengan en cuenta la relación entre los niveles de magnesemia neonatal con los posibles efectos secundarios descritos, para facilitar la comprensión y manejo de la evolución clínica perinatal tras la neuroprotección con sulfato de magnesio.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Vademecum. Sulfato de magnesio [Internet]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-sulfato+de+magnesio-b05xa05> [cited 2020 May 10].
- Das M, Chaudhuri PR, Mondal BC, Mitra S, Bandyopadhyay D, Pramanik S. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen. *Indian J Pharmacol*. 2015 Sep 1;47:502–8.
- Crowther CA, Brown J, Mckinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;15, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001060.pub2>.
- Irazuzta JE, Chiriboga N. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:19–25.
- De Jesus LC, Sood BG, Shankaran S, Kendrick D, Das A, Bell EF, et al. Antenatal magnesium sulfate exposure and acute cardiorespiratory events in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:94.e1–7.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55:416–21.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
- Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, Savani RC, Leveno K. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol*. 2012;29:795–9.
- Lipsitz PJ, English IC. Hypermagnesemia in the newborn infant. *Pediatrics* [Internet]. 1967;40:856–62. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/40/5/856.Abstract>.
- Rasch DK, Huber PA, Richardson CJ, L'Hommedieu CS, Nelson TE, Reddi R. Neurobehavioral effects of neonatal hypermagnesemia. *J Pediatr*. 1982;100:272–6.
- Golzarian J, William Scott H, Richards WO. Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. *Dig Dis Sci*. 1994 May;39:1138–42.
- Lloreda-García JM, Lorente-Nicolás A, Bermejo-Costa F, Martínez-Urriarte J, López-Pérez R. Necesidad de reanimación en prematuros menores de 32 semanas expuestos a sulfato de magnesio para neuroprotección fetal. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87:261–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.11.006>.
- Cruz M, Doren A, Fernández R, Salinas JA, Urzúa S, Tapia JL. Intoxicación Neonatal por Sulfato de Magnesio: Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2009;80:261–6. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0370-41062009000300008>.
- Emil S, Nguyen T, Sills J, Padilla G. Meconium Obstruction in Extremely Low-Birth-Weight Neonates: Guidelines for Diagnosis and Management. *J Pediatr Surg*. 2004;39:731–7.

16. Cuenca AG, Ali AS, Kays DW, Islam S. «Pulling the plug» - Management of meconium plug syndrome in neonates. *J Surg Res* [Internet]. 2012;175:e43–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.01.029>.
17. Galindo F. Síndromes obstructivos y pseudoobstructivos del tubo digestivo. *Enciclopedia de Cirugía Digestiva*. Tomo I, Cap. 127. 2011:1–23.
18. Sokal M, Koenigsberger MR, Rose JS, Berdon WE, Santulli TV. Neonatal Hypermagnesemia and the Meconium-Plug Syndrome. *N Engl J Med*. 1972;286:823–5.
19. Cooney DR, Rosevear W, Grosfeld JL. Maternal and postnatal hypermagnesemia and the meconium plug syndrome. *J Pediatr Surg*. 1976;11:167–72.
20. Gursoy T, Imamoglu EY, Ovali F, Karatekin G. Effects of Antenatal Magnesium Exposure on Intestinal Blood Flow and Outcome in Preterm Neonates. *Am J Perinatol*. 2015;32:1064–9.
21. Riaz M, Porat R, Brodsky N, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol* [Internet]. 1998;18:449–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848759>.
22. Downey LC, Cotten CM, Hornik CP, Laughon MM, Tolia VN, Clark RH, et al. Association of in utero magnesium exposure and spontaneous intestinal perforations in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2017;37:641–4.
23. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Leveno KJ, et al. Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. *J Pediatr* [Internet]. 2012;160:573–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
24. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation (NRP)* [Internet]. 7th Ed. American Heart Association; 2011. Available from: <http://reader.aappublications.org/textbook-of-neonatal-resuscitation-nrp-7th-ed/10?ajax> [cited 2020 May 10].
25. Lipsitz PJ. The Clinical and Biochemical Effects of Excess Magnesium in the Newborn. *Pediatrics* [Internet]. 1971;47:501–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/47/3/501.Abstract>.
26. Ramsey PS, Rouse DJ. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Semin Perinatol*. 2001;25:236–47.
27. Green KW, Key TC, Coen R, Resnik R. The effects of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146:29–33.
28. 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.
29. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P, Basso M, Crane JM, et al. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2011;33:516–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639972> [cited 2020 May 10].
30. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection a meta-analysis based on PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1–12.