



ORIGINAL

Efecto neuroprotector del sulfato de magnesio en prematuros. Análisis tras instaurar su protocolo de administración antenatal en un hospital terciario[☆]



Belén Fernández Monteagudo*, Sonia Villar Castro, Paula Carrascosa García, Susana Zeballos Sarrato y Manuel Sánchez Luna

Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 27 de marzo de 2023; aceptado el 19 de julio de 2023
Disponible en Internet el 17 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Prematuridad;
Parálisis cerebral infantil;
Déficit cognitivo;
Mortalidad;
Enterocolitis necrosante

Resumen

Introducción: En 2016 se desarrolló en nuestro centro un protocolo de administración antenatal de sulfato de magnesio en gestantes con riesgo de parto pretérmino inminente como método para disminuir el riesgo de parálisis cerebral (PC).

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en un hospital de nivel III C con objetivo principal de comparar la incidencia de PC previa y posteriormente a la puesta en marcha de este protocolo. Con respecto a los objetivos secundarios, a destacar la incidencia de déficit cognitivo, enterocolitis necrosante y mortalidad en ambos grupos. Los pacientes incluidos fueron recién nacidos prematuros por debajo de 32 semanas de edad gestacional nacidos en los años 2011-2012 (previo a la instauración del protocolo) y 2016-2018 (posteriormente a la instauración del protocolo, cuyas madres habían recibido sulfato de magnesio como neuroprotector). Las características clínicas y epidemiológicas de ambos grupos fueron comparables entre sí.

Resultados: Se recogieron datos de un total de 523 pacientes, 263 y 260 de cada grupo. Con respecto al objetivo principal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se objetivó, en el grupo de pacientes nacidos entre 2016-2018 y con edad gestacional entre 26 + 0 y 27 + 6 semanas, cuyas madres recibieron sulfato de magnesio, una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad y del riesgo de enterocolitis necrosante grave.

Conclusiones: En nuestro trabajo, el sulfato de magnesio administrado a madres en riesgo de parto prematuro, no disminuyó el riesgo de desarrollar PC.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Trabajo presentado previamente en el Congreso de la Sociedad Española de Neonatología, 25-29 de octubre de 2021.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belenfernandezmonteagudo@gmail.com (B. Fernández Monteagudo).

KEYWORDS

Prematurity;
Cerebral palsy;
Cognitive deficit;
Mortality;
Necrotizing
enterocolitis

Neuroprotective effect of magnesium sulfate in premature infants: Analysis after establishing an antenatal administration protocol in a tertiary care hospital

Abstract

Introduction: In 2016, a protocol was developed in our hospital for the antenatal administration of magnesium sulfate in pregnant women at risk of imminent preterm birth as a method to reduce the risk of cerebral palsy (CP).

Material and methods: We conducted a retrospective observational study in a level III hospital with the primary objective of comparing the incidence of CP before and after the implementation of this protocol. Among the secondary outcomes, we ought to highlight the incidence of cognitive deficits and necrotizing enterocolitis and the mortality in both groups. The sample consisted of preterm newborns delivered before 32 weeks of gestation in 2011-2012 (prior to the implementation of the protocol) and in 2016-2018 (after the implementation of the protocol, whose mothers had received magnesium sulfate for neuroprotection). The clinical and epidemiological characteristics of both groups were comparable.

Results: We collected data for a total of 523 patients, 263 and 260 in each group. As regards the primary outcome, we did not find statistically significant differences between groups. We observed a statistically significant reduction in mortality and the risk of severe necrotizing enterocolitis in the group of patients born in the 2016-2018 period and between 26+0 and 27+6 weeks of gestation, whose mothers had received magnesium sulfate.

Conclusions: In our study, the administration of magnesium sulfate to mothers at risk of preterm birth did not decrease the risk of developing CP.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal, siendo responsable del 75% de las muertes neonatales no vinculadas a malformaciones congénitas. Los recién nacidos pretérmino tienen además un riesgo mayor de deficiencias neurológicas, como parálisis cerebral (PC), ceguera, sordera o disfunción cognitiva (DC), considerada como retraso del desarrollo o deficiencia intelectual.

La PC es la causa más frecuente de discapacidad motora en la infancia, y el principal motivo de discapacidad física grave¹. El International Executive Committee for the definition of Cerebral Palsy propuso la siguiente definición: «Un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad y que se atribuyen a alteraciones no progresivas ocurridas durante el desarrollo cerebral fetal o infantil. Los trastornos motores de la parálisis cerebral son acompañados a menudo por alteraciones sensoriales, perceptivas, de la cognición, comunicación y comportamiento»¹. Su prevalencia oscila alrededor de 2/1.000 recién nacidos vivos y entre los principales factores de riesgo se encuentra la prematuridad, aumentando el riesgo de forma proporcional al disminuir la edad gestacional².

Resulta fundamental considerar estrategias efectivas que tengan un impacto en la reducción de la tasa de PC. Una de estas estrategias es la utilización del sulfato de magnesio (MgSO₄) antenatal, que actúa sobre varias vías en el sistema nervioso y previene la excitotoxicidad y la activación de vías apoptóticas³. Se han publicado varios ensayos controlados

aleatorizados⁴⁻⁷, que fueron evaluados en metaanálisis⁸⁻¹⁰ y en varias revisiones Cochrane¹¹⁻¹³. Las principales conclusiones fueron que el MgSO₄ podría disminuir el riesgo de PC moderada-grave y favorecer un mejor neurodesarrollo en pacientes prematuros sin objetivarse efectos adversos importantes en los pacientes ni en sus madres, por lo que sería una terapia válida a ofrecer a todas las madres con riesgo de parto prematuro.

Ante la evidencia disponible, en 2016 se desarrolló en nuestro centro un protocolo de administración antenatal de MgSO₄ en gestantes hasta las 32 semanas de edad gestacional con riesgo de parto pretérmino inminente en las siguientes 24 h.

El objetivo principal era determinar si la administración antenatal de MgSO₄, siguiendo el protocolo descrito en nuestro hospital, reduce la incidencia de PC a los 2 años de edad postmenstrual estratificado por edad gestacional.

Con respecto a los objetivos secundarios, se fundamentaron en determinar si la administración antenatal de MgSO₄ disminuye el riesgo de disfunción cognitiva, lesión moderada/severa en la ecografía transfontanelar (hemorragia intraventricular grado 3 e infarto hemorrágico intraventricular), displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, retinopatía de la prematuridad y mortalidad.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo analítico y unicéntrico. Se incluyen los recién nacidos prematuros por debajo de 32 semanas de edad gestacional nacidos en nuestro hospital en

los años 2011-2012 (previo a la instauración del protocolo de $MgSO_4$) y 2016-2018 (posteriormente a la instauración del protocolo).

Los criterios de selección y exclusión de los pacientes son los siguientes:

- Criterios de inclusión: recién nacidos prematuros entre las 24 y las 32 semanas de edad gestacional nacidos entre los años 2011-2012 y 2016-2018.
- Criterios de exclusión: niños con malformaciones congénitas mayores o con diagnóstico prenatal de cromosomopatía.

Se detallan a continuación definiciones de términos importantes en este trabajo:

- Parálisis cerebral infantil (PCI)

Discapacidad motora permanente, no progresiva, ocurrida por insulto en período fetal/neonatal, limitante para habilidades y actividad.

Se clasifica la gravedad según la escala Gross Motor Function Classification System extendida y revisada (GMFCS E & R)¹⁴:

- I. (Leve): camina sin restricciones, con limitaciones para las actividades motoras más avanzadas.
- II. (Moderado): andar sin aparatos de ayuda. limitaciones para andar fuera de casa y por la calle.
- III. (Moderado): anda con la ayuda de aparatos para la movilidad. Limitaciones para andar fuera de casa y por la comunidad.
- IV. (Grave): propia movilidad con limitaciones, los niños son transportados o utilizan sus aparatos de movilidad fuera de casa y en la comunidad.
- V. (Grave): propia movilidad muy limitada incluso con sus ayudas tecnológicas.

- Disfunción cognitiva (DC), se define como:

- Puntuación < 85 en la escala de neurodesarrollo validada *Brunet Lézine* que se realiza a los pacientes a los 2 años de edad posmenstrual a cargo del servicio de psicología infantil.
- Retraso en el desarrollo psicomotor evidenciado en las sucesivas revisiones por parte de su pediatra de atención primaria a través de entrevistas clínicas tanto con los pacientes como con sus familiares.

- *Lesión moderada-severa en ecografía transfontanelar*: se considerará en el estudio aquellos pacientes con hemorragia intraventricular que ocupe más del 50% del volumen ventricular asociada a distensión ventricular aguda (hemorragia grado III) o presencia de infarto hemorrágico en la sustancia blanca periventricular ipsilateral a una hemorragia intraventricular (infarto hemorrágico periventricular)¹⁵.

- *Enterocolitis necrosante (NEC)*: se considerarán en el estudio aquellos pacientes con enterocolitis que precisen intervención quirúrgica (grado IIIB de Bell).

- *Displasia broncopulmonar (DBP)*: se considerarán en el estudio los pacientes con DBP moderada (pacientes con soporte respiratorio de tipo cánulas nasales y $FiO_2 > 0,21$, pero $< 0,3$ a las 36 semanas de edad posmenstrual) y grave (pacientes con soporte respiratorio de tipo cánulas nasales y $FiO_2 > 0,3$ o soporte respiratorio con CPAP/ventilación mecánica no invasiva a las 36 semanas de edad posmenstrual).

- *Retinopatía de la prematuridad (ROP)*: se considerarán en el estudio los pacientes con ROP en estadio mayor o igual a III en el momento del alta de la unidad de neonatología (estadio III: proliferación de vasos hacia el vítreo, estadio IV: desprendimiento parcial de retina, estadio V: desprendimiento total de retina).

- *Ciclo completo de corticoides*: administración de dos dosis de corticoides, separadas entre sí 24h y al menos 24h antes del parto.

- *Reanimación avanzada (REA)*: necesidad de intubación orotraqueal (REA tipo IV) o necesidad de administración de adrenalina intravenosa o intratraqueal (REA tipo V) al nacimiento.

- Corioamnionitis:

- Diagnóstico de sospecha: fiebre materna documentada ($> 39^\circ C$ en cualquier medición o $\geq 38^\circ C$ durante más de 30 min) y al menos una de las siguientes: taquicardia fetal (> 160 lpm durante 10 min o más), leucocitosis materna > 15.000 mm³ o líquido purulento definido del orificio cervical.
- Diagnóstico de confirmación: cumple los criterios anteriores y existen datos de infección probada por amniocentesis (tinción de Gram positiva o cultivo positivo del líquido amniótico) o en el examen anatomopatológico de la placenta¹⁶.

Con respecto al modo de administración del $MgSO_4$, destaca la variabilidad entre cada centro. La dosis empleada, se basa en estudios de Pritchard, 1979¹⁷, que buscaba la dosis óptima para tratamiento de la eclampsia, y en el análisis retrospectivo de los datos del ensayo BEAM⁹.

En un trabajo llevado a cabo por Alonso et al., se determinó que la dosis de $MgSO_4$ en el niño era lineal a la de la madre y que, incluso recibiendo únicamente el bolo inicial, se alcanzan niveles de $MgSO_4$ en sangre del feto, por lo que recomendaban la administración de $MgSO_4$ en todas las pacientes en riesgo de parto prematuro, aunque fuera solo en forma de bolo inicial¹⁸.

Según el protocolo establecido en nuestro centro, está indicada la administración de $MgSO_4$ en gestantes entre las 23 y las 31 + 6 semanas de edad gestacional que estén en riesgo de parto inminente o si existe planificación de finalizar la gestación por causas maternas o fetales en las siguientes 24h. La posología consiste en un bolo de 4,5g intravenoso administrado en 20 min seguido de una dosis de mantenimiento de 1g a la hora/durante 24h o hasta que tenga lugar el parto.

Existen también controversias con respecto a la indicación de retratamiento en caso de que el parto no haya tenido lugar. Las últimas recomendaciones de *UptoDate* (diciembre 2022) indican no realizar retratamiento de forma siste-

Tabla 1 Datos de comparación entre ambos grupos

	2011-2012 N = 263	2016-2018 N = 260	Valor de p
<i>Edad gestacional</i>			0,2
< 28 semanas	93/263 (35,4%)	106/260 (41%)	
> 28 semanas	170/263 (64,6%)	154/260 (59%)	
<i>Peso al nacimiento</i>			0,37
< 1000 gramos	96/263 (36,5%)	105/260 (40%)	
> 1000 gramos	167/263 (63,5%)	155/260 (59,6%)	
<i>Tipo de gestación</i>			0,72
Única	148/263 (56,3%)	151/260 (58%)	
Gemelar	115/263 (43,7%)	109/260 (42%)	
<i>Tipo de parto</i>			0,67
Cesárea	170/263 (64,6%)	171/260 (65%)	
<i>Corioamnionitis</i>	28/263 (10,6%)	25/260 (9,6%)	0,77
<i>Corticoterapia completa</i>	190/263 (72,2%)	175/260 (67,3%)	0,25
<i>Reanimación avanzada (tipo IV o V) al nacimiento</i>	88/263 (33,4%)	69/260 (26,5%)	0,1

Tabla 2 Comparación de ocurrencia de parálisis cerebral y del grado entre ambos grupos

	Grupo 2011-2012 (N disponible: 171 a los 2 años)	Grupo 2016-2018 (N disponible: 202 a los 2 años)	Valor de p
<i>PC</i>	9/171 (5,3%)	10/202 (5%)	1
<i>Grados de PC</i>			
I	2/171 (1,2%)	5/202 (2,5%)	0,46
II	2/171 (1,2%)	2/202 (1%)	1
III	5/171 (2,9%)	2/202 (1%)	0,25
V	0/171 (0%)	1/202 (0,5%)	1

PC: parálisis cerebral.

mática, dado que existen datos limitados para ello en la literatura¹⁹.

En el análisis estadístico del trabajo, los resultados de las variables continuas se presentan mediante su media y desviación típica y para las variables categóricas, como frecuencias y porcentajes. Aquellas variables numéricas con distribución no normal se presentan mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25, percentil 75). El análisis de la normalidad se estudia con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La asociación de la administración del MgSO₄ con otras variables cualitativas se estudia mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. Para medir la fuerza de la asociación se calculan las odds ratio con sus correspondientes intervalos de confianza. La asociación entre variables cuantitativas se estudia con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

Para comparar las medias de 2 o más grupos se utilizan pruebas paramétricas (t de Student o ANOVA) o pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) utilizando las más adecuadas en función de la normalidad de los datos y el número de pacientes de cada grupo.

El análisis estadístico se realiza con el programa STATA®. Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una p < 0,05.

Resultados

Se recogieron datos de un total de 523 pacientes prematuros nacidos en nuestro hospital por debajo de las 32 semanas de edad gestacional. Un total de 263 pacientes nacieron entre los años 2011 y 2012 (grupo pre-instauración de protocolo de MgSO₄) y 260 pacientes entre los años 2016 y 2018 (grupo postinstauración de protocolo de MgSO₄).

Los grupos fueron comparables desde el inicio entre sí, tal y como se muestra en la [tabla 1](#). De la muestra global, el 56% fueron mujeres y el 46% varones. La mortalidad global fue del 17% (89 pacientes).

Con respecto al objetivo principal, 19 pacientes (5%) presentaron PCI con respecto a los datos disponibles a los 2 años (N = 373). De ellos, el 37% correspondieron a formas leves (grado I) y el 57% a formas moderadas (grados II y III). Tan solo un paciente presentó PC severa (grado V).

Con respecto al grupo de pacientes nacidos entre 2011-2012 (preinstauración del protocolo de administración de MgSO₄ antenatal), 9 pacientes de 171 presentaron PC a los 2 años (5,3%) y del grupo de nacidos en los años 2016-2018 (postinstauración de protocolo de administración de MgSO₄ antenatal) 10 pacientes de 202 presentaron PC (5%). No se encontraron diferencias en el grado de PC entre ambos grupos ([tabla 2](#)).

Tabla 3 Comparación de otras variables entre ambos grupos

	Grupo 2011-2012 En el denominador, N disponible a los 2 años	Grupo 2016-2018 En el denominador, N disponible a los 2 años	Valor de p
DC	43/169 (25,4%)	53/202 (26,2%)	0,9
Mortalidad	50/263 (18,9%)	39/260 (15%)	0,24
Lesión moderada o severa en ECO TF	19/259 (7,3%)	27/251 (10,8%)	0,21
NEC quirúrgica	30/257 (11,7%)	21/252 (8,3%)	0,23
DBP			
Moderada	40/220 (18,2%)	51/224 (22,8%)	0,24
Grave	12/220 (5,5%)	17/224 (7,6%)	0,44
ROP \geq 3	13/219 (5,9%)	17/225 (7,6%)	0,57

DBP: displasia broncopulmonar; DC: disfunción cognitiva; ECO TF: ecografía transfontanelar; NEC: enterocolitis necrosante; ROP: retinopatía de la prematuridad.

Tabla 4 Comparación de ocurrencia de PC entre ambos grupos al estratificar por semanas de edad gestacional

	Grupo 2011-2012				Grupo 2016-2017				Valor de p			
	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32
PC (N 373)	5/19 (26%)	0/29 (0%)	4/52 (7%)	0/73 (0%)	2/23 (8%)	4/50 (8%)	2/50 (4%)	2/77 (2%)	0,12	0,13	0,42	0,16

PC: parálisis cerebral.

Presentaron disfunción cognitiva (DC) un total de 96 pacientes (25,8%) con respecto a los datos disponibles a los 2 años (N=371). Se objetivó en 43 de 169 pacientes (25,4%) pertenecientes al grupo de 2011-2012 y en 53 de 202 pacientes (26,2%) pertenecientes al grupo 2016-2018. No se objetivaron por tanto diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad ni con respecto a otros objetivos secundarios (tabla 3).

Al estratificar los resultados por edad gestacional (semanas) no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al objetivo principal (objetivar si la administración antenatal de MgSO₄ disminuye el riesgo de PC) (tabla 4).

Con respecto a los objetivos secundarios, se objetivó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad entre los pacientes del grupo de edad gestacional comprendida entre las 26+0 y las 27+6 semanas que recibieron MgSO₄ antenatal (28 vs. 7%, respectivamente; p 0,002), así como un descenso estadísticamente significativo de la incidencia de NEC grave (26 vs. 7%; p 0,008).

En los pacientes con edades comprendidas entre las 30+0 – 32 semanas de edad gestacional se objetivó un descenso del riesgo de DC (17 vs. 6%; p 0,05) (tabla 5).

En el análisis multivariante no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de PC ni de DC en ambos grupos, mientras que la prematuridad fue factor de riesgo independiente en ambos casos (tabla 6).

Discusión

El principal factor de riesgo de la PC es el parto prematuro, siendo más frecuente a menor edad gestacional. Se considera que la PC es 70 veces más frecuente en los prematuros nacidos por debajo de las 28 semanas de edad gestacional¹. En un trabajo publicado en Francia en 2021²⁰, la prevalencia de PC en prematuros por debajo de las 33 semanas fue del 3,4%, siendo en nuestro estudio un porcentaje más elevado (5%). Sin embargo, este porcentaje podría estar sesgado dado que de los 523 pacientes de la muestra inicial solo obtuvimos datos a los 2 años en 373. Los pacientes de los que no se disponía información eran, en su mayoría, procedentes de otra comunidad autónoma o sin seguimiento en centros públicos de nuestra comunidad, lo que imposibilitaba el acceso a la historia clínica electrónica. Así pues, considerando el porcentaje de PC con respecto a la muestra total (523 pacientes) este sería del 3,6%, resultado similar al obtenido en Francia.

En nuestro trabajo, no se ha podido demostrar una reducción de la incidencia de PC en los prematuros cuyas madres recibieron tratamiento antenatal con MgSO₄, no obstante, sí se había demostrado previamente. En los años 90, Nelson et al. y Schendel et al., objetivaron de forma incidental un descenso de PC en recién nacidos cuyas madres habían recibido MgSO₄ por preeclampsia o tocolisis^{3,21}. En este contexto se llevaron a cabo tres ensayos clínicos entre 1996 y 2004: ACTOM MgSO₄, PREMAG Trial y BEAM Trial⁴⁻⁶, y posteriormente 3 metaanálisis⁸⁻¹⁰, que determinaron que tras

Tabla 5 Comparación de ocurrencia de DC y otras variables entre ambos grupos al estratificar por semanas edad gestacional

	Grupo 2011-2012				Grupo 2016-2017				Valor de p			
	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32	24+0/ 25+6	26+0/ 27+6	28+0/ 29+6	30+0/ 32
DC (N 371)	12/19 (63%)	9/27 (34%)	11/52 (21%)	12/72 (17%)	12/23 (52%)	21/50 (42%)	14/51 (27,5%)	5/77 (6%)	0,47	0,53	0,42	0,05
Muerte (N 523)	26/46 (56%)	16/56 (28%)	3/63 (5%)	5/99 (5%)	26/58 (45%)	4/57 (7%)	7/61 (11%)	2/83 (2%)	0,27	0,002	0,17	0,35
Lesión mod-sev en ECO TF (N 510)	10/46 (21%)	4/56 (7%)	4/62 (6%)	1/96 (1%)	14/52 (27%)	9/56 (16%)	4/59 (7%)	2/83 (2%)	0,55	0,13	0,94	0,35
NEC quirúrgica (N 509)	11/46 (24%)	14/54 (26%)	5/63 (8%)	0/95 (0%)	12/52 (23%)	4/55 (7%)	3/61 (5%)	2/83 (2%)	0,9	0,008	0,49	0,12
DBP moderada- grave (N 444)	18/24 (75%)	15/42 (35%)	16/61 (24%)	3/94 (3%)	26/34 (76%)	27/53 (49%)	12/55 (21%)	3/81 (3%)	0,9	0,8	0,47	0,85
ROP \geq 3 (N 444)	7/24 (30%)	6/41 (14%)	0/61 (0%)	0/94 (0%)	10/35 (29%)	5/53 (9%)	1/55 (1%)	1/81 (1%)	0,9	0,43	0,29	0,28

DBP: displasia broncopulmonar; DC: disfunción cognitiva; ECO TF: ecografía transfontanelar; NEC: enterocolitis necrosante; ROP: retinopatía de la prematuridad.

Tabla 6 Análisis multivariante

	Prematuridad < 26 semanas	Valor de p	Grupo 2011-2012 (pre MgSO ₄)	Valor de p
PC	OR: 8,3 (2,5-27)	0,000	OR: 1,8 (0,8-3,8)	0,12
DC	OR: 12 (4,8-30)	0,000	OR: 1,5 (0,8-2,6)	0,15

DC: disfunción cognitiva; OR: *odds ratio*; PC: parálisis cerebral.

la administración antenatal de MgSO₄, se reducía el riesgo de PC en niños expuestos intraútero (RR: 0,7; IC 95%: 0,55-0,89). Asimismo, se ha objetivado descenso de la mortalidad en pacientes expuestos¹⁸ y descenso de la combinación muerte y alteración en el desarrollo neurológico en pacientes con crecimiento intrauterino retardado menores de 29 semanas²².

Se postula que el MgSO₄ es capaz de aumentar la secreción de factores neurotróficos cerebrales²³ lo que podría fomentar la maduración cerebral y su resistencia ante insultos asociados con la prematuridad. Asimismo, se relaciona con el tono vascular y con el mantenimiento de la perfusión sistémica reduciendo el consumo de oxígeno cerebral. Este hecho se ha objetivado con monitorización de saturación regional de oxígeno en el estudio de Stark et al. realizado en prematuros < 30 semanas, en los que la exposición a MgSO₄ fue asociada a reducción del consumo de oxígeno cerebral en las primeras 24 h de vida²⁴. El MgSO₄ es también un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, por lo que se considera que podría reducir el daño excitotóxico después de un insulto isquémico hipóxico^{5,6,23}.

En nuestra revisión se objetivó un descenso estadísticamente significativo de la mortalidad (p=0,002) en los pacientes con edad gestacional 26+0/27+6 semanas, acorde con el estudio de Alonso et al.¹⁸, y un menor grado de déficit cognitivo (p=0,05) en los pacientes de 30+0/32 semanas de edad gestacional que habían recibido MgSO₄ antenatal. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de PC, ROP ni otras afecciones neurológicas como la afectación moderada-severa en la ecografía transfontanelar en ambos grupos de comparación.

Con respecto a los efectos adversos, en los 3 ensayos clínicos más grandes⁴⁻⁷ y en sucesivas revisiones como un metaanálisis publicado en 2016¹⁰, no se han esclarecido efectos secundarios graves, siendo considerada una práctica segura tanto para la madre como para el feto. De hecho, en nuestra revisión el porcentaje de NEC grave fue significativamente menor (p=0,008) en los recién nacidos prematuros de 26+0/27+6 semanas, cuyas madres habían recibido MgSO₄.

Los autores consideramos que esta reducción de mortalidad y de NEC en el grupo de prematuros 26+0/27+6 nacidos en 2016-2018, puede explicarse por los cambios y las mejoras en el tratamiento de estos pacientes, siendo en nuestro trabajo el cambio fundamental, la administración antenatal de MgSO₄ en las madres. Consideramos que esta medida es más importante en este grupo de pacientes que en el resto, dado que, en el grupo de edad gestacional inferior a las 26 semanas, al tratarse de prematuros extremos, su desarrollo y sus complicaciones van a ser marcadas, probablemente

más por el grado de prematuridad que por los tratamientos o mejoras en el manejo, ocurriendo al contrario en el grupo mayor de 30 semanas, en el que la edad gestacional y la madurez determinan un punto a favor con respecto a los grupos de menor edad gestacional.

Con respecto a las fortalezas de este trabajo, consideramos que es un estudio realizado en una amplia muestra de pacientes, en dos periodos de tiempo distintos pero con características clínicas y epidemiológicas comparables entre sí, no solo a nivel de datos perinatales, si no a nivel de patologías fundamentales en la prematuridad, como la NEC, la DBP, la lesión cerebral y la ROP, además, con datos recogidos al nacimiento y a los dos años de edad posmenstrual.

Como limitaciones, al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos son indirectos pues se recogieron de la historia clínica electrónica de los pacientes. Destaca asimismo la pérdida de pacientes a los 2 años, que pudo reducir la potencia del estudio. Con respecto al grupo de 2011-2012 (preinstalación del protocolo) consideramos que un pequeño porcentaje de estos recibieron terapia con MgSO₄. Según los datos disponibles, registrados en la historia clínica de las madres, 19/263 (7,2%) de pacientes habían recibido sulfato de magnesio, 14 de ellos como tratamiento para la preeclampsia/eclampsia materna y los restantes para neuroprotección. En este contexto, dado que las dosis administradas de MgSO₄ no estaban aún estandarizadas según el protocolo actual, no se han tenido en cuenta a la hora de realizar el recuento global de pacientes que recibieron MgSO₄ y se han englobado en grupo preinstalación de protocolo. Asimismo, a destacar que al ser 2 grupos pertenecientes a diferentes periodos en el tiempo, aunque no hay muchos años de diferencia entre ambos, pudieron tener lugar modificaciones en relación a protocolos de actuación, guías clínicas... que podrían haber artefactado los resultados.

Como conclusión, según nuestro trabajo, no se objetivaron diferencias en ambos grupos con respecto al desarrollo de PC. El hecho de que sea un tratamiento tan ampliamente utilizado, pone de manifiesto la necesidad de continuar investigando esta práctica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.

2. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:509–19.
3. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;31:1431–41.
4. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: An randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2669–76.
5. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Song CY, Mercer BM, et al., Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359:895–905.
6. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very preterm newborn (of less than 33 weeks) with two year neurological outcome: Results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36:278–88.
7. 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.
8. Maged M, Constantine MD, Weiner SJ. Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;114:354–64.
9. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in infants less than 34 week' gestation: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:595–609.
10. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection. A metaanalysis based on PRISMA Guideliness. *Medicine.* 2016;95:e2451.
11. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD004661.
12. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16:e1002988.
13. Shepherd E, Salam RA, Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: An overview of Cochrane systematic reviews. 2017.
14. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingstone M. Gross motor function classification system E & R. Canchild Centre for Childhood Disability Research. McMaster University.; 2007.
15. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En: *Neurology of the Newborn*, 5th ed. 2008.
16. Rodríguez A, Gallego M, Bernaldo I, Chueca D, Padrón C, Reyes B, et al. Cultivo de placenta como factor predictivo de morbilidad neonatal en gestantes diagnosticadas de corioamnionitis. *Prog Obstet Ginecol.* 2021;64:1–11.
17. Pritchard JA. The use of magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *J Reprod Med.* 1979;23:107–14.
18. Alonso G, Pumarada M, González E, Concheiro A, Suárez M, Durán C, et al. Terapia prenatal con sulfato de magnesio: evolución clínica de los recién nacidos pretérmino menores de 29 semanas y correlación con la magnesemia neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2017;86:135–41.
19. Simhan HN. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate. En: *UpToDate, Post Tw (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* (Accedido el 24 de Enero de 2022).
20. Chollat C, Bertrand E, Petit-Ledo A, de Vansay C, Voisin C, Dabaj I, et al. Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: A Nine-Year Prospective Study in a French Population-Based Tertiary Center. *J Pediatrics.* 2021;237:183–9.
21. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: From translational research to clinical application. *Front Neurol.* 2018;9:247.
22. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:606.e1–8.
23. Weisz DE, Shivananda S, Astszalos E, Yee W, Synnes A, Lee SK, et al., Canadian Neonatal Network. Intrapartum magnesium sulfate and need for intensive delivery room resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F59–65.
24. Stark M, Hodyl A, Andersen C. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment for neonatal neuro-protection on cerebral oxygen kinetics. *Pediatr Res.* 2015;78:310–4.