

Investigación Científica

Sulfato de magnesio neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas y eclámpticas. Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014

Magnesium sulfate neuroprotective intraventricular hemorrhage in newborns of severe preeclamptic and eclamptic mothers. Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014

MIRYAM GRISELDA LORA LOZA¹

Resumen

Con el objetivo de determinar si la administración del sulfato de magnesio neuroproteje de hemorragia intraventricular a recién nacidos de madres con preeclampsia severa y eclampsia del Hospital Belén de Trujillo, Perú, se realizó una investigación descriptiva-correlacional de carácter retrospectiva entre los años 2011 y 2014. Se revisaron 457 historias clínicas: 338 de madres preeclámpticas severas y 19 eclámpticas. La tasa de incidencia anual de hemorragia intraventricular por 1000 recién nacidos de madres preeclámpticas severas fue 17,9 en el año 2011, 15,6 en el 2012, 0 en el 2013 y de 10 en el 2014. En recién nacidos de madres eclámpticas esta tasa fue de 0 en los años 2011, 2013, 2014 y de 500 en el 2012. La administración simple o combinada del sulfato de magnesio tienen relación directa ($p < 0,05$) con la hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas. La no administración simple y la administración combinada del sulfato de magnesio en eclámpticas es una magnitud constante. El sulfato de magnesio de administración simple o combinada en preeclámpticas o eclámptica sí neuroproteje al recién nacido con hemorragia intraventricular.

Palabras clave: Hemorragia intraventricular, Neuroprotección fetal, Sulfato de magnesio.

Abstract

In order to determine whether administration of magnesium sulfate neuroprotects of intraventricular hemorrhage in newborns of mothers with severe preeclampsia and eclampsia of Hospital Belén of Trujillo, Perú, a descriptive-correlation retrospective investigation was conducted in 2011-2014. 338 severe preeclamptic mothers and 19 eclamptic: 457 medical records were reviewed. The annual incidence of intraventricular hemorrhage per 1,000 newborns of severe preeclamptic mothers was 17.9 in 2011, 15.6 in 2012, 0 in 2013 and 10 in 2014. In newborns eclamptic mothers this rate was 0 in the years 2011, 2013, 2014 and 500 in 2012. The single or combined administration of magnesium sulfate are directly related ($p < 0.05$) with intraventricular hemorrhage in newborns severe preeclamptic mothers. The no simple administration and the combined administration of magnesium sulfate in eclamptic is a constant magnitude. Magnesium sulfate single or combined in pre eclamptic or eclamptic administration if neuroprotects newborn intraventricular hemorrhage.

¹ Docente con categoría principal, investigadora, Licenciada en Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Doctorado en Planificación y Gestión, Universidad Nacional de Trujillo. e-mail: mlora@ucv.edu.pe

Recibido: febrero 29 de 2016

Revisado marzo 31 de 2016

Aceptado: mayo 31 de 2016

Cómo citar: Lora Loza MG. Sulfato de magnesio neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas y eclámpticas. Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014. *Rev Colomb Salud Libre*. 2016; 11 (1): 26-32.

Keywords: *Fetal neuroprotection, Intraventricular Hemorrhage, Magnesium sulfate.*

Introducción

El uso preventivo de sulfato de magnesio ($MgSO_4$) como agente neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos, es utilizado raramente en Europa, pero sí ampliamente en los EEUU y América Latina, incluso para supresión de parto prematuro¹.

Su uso es difícil de apoyar o defenderse sobre la base de la evidencia para la eficacia o la seguridad. Sin embargo, el sulfato de magnesio se comporta como agente neuroprotector de la hemorragia intraventricular y es considerado para tratar mujeres con alto riesgo de parto antes de las 34 semanas de gestación, sobre todo en aquellas con ruptura prematura de membranas, parto en fase activa, y su uso es dentro de 24 horas antes del parto. La ventaja de utilizar $MgSO_4$ más allá de 32 a 34 semanas para la neuroprotección del feto no está comprobada con plenitud. Pero es hoy una prioridad frente a alto riesgo de parto prematuro espontáneo o indicado 24 0/7-33 7/6 gestaciones semana. La aplicación del $MgSO_4$ no se debe retrasar únicamente para el propósito de su tratamiento, sea por la presencia de preeclampsia o eclampsia^{2,3}.

Ya en las décadas de 1980 y 1990 varios estudios retrospectivos apuntaron a una asociación entre la exposición prenatal a $MgSO_4$ y una disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos de muy bajo peso⁴. En el año 2004 una revisión actualizada de Cochrane⁵ sobre $MgSO_4$ concluyó que su uso como tocolítico debe ser distinguido de su uso para la neuroprotección inmediatamente antes del nacimiento prematuro, donde hay beneficios, pero todavía hay incertidumbre sobre su papel como agente neuroprotector de hemorragia intraventricular.

Aunque el mecanismo exacto de neuroprotección fetal del $MgSO_4$ para la hemorragia

intraventricular todavía no está aclarado, ya se ha establecido que actuaría en la estabilidad hemodinámica, estabilización neuronal y prevención de la lesión excitatoria, bloqueando el incremento de sodio secundario a neurotransmisores excitadores como el glutamato y estabilizando la membrana celular previniendo la despolarización persistente a causa del fallo de la bomba de Na-K en modelos animales, es decir, restaurando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica tras un insulto isquémico⁶.

Teóricamente el efecto hipotensor y bloqueante neuromuscular del $MgSO_4$ se puede ver potenciado por calcio-antagonistas como el nifedipino. De allí que la recomendación de su uso o combinado con nifedipino ha sido tomada como prioritaria en la comunidad científica, en especial la gineco-obstetra, debido a que aproximadamente 25% de los casos de parto prematuro ocurre en una edad gestacional menor de 34 semanas (que representa el aproximadamente 1% de los nacimientos). Esto hace que aumente la proporción de trabajos de partos en prematuros que se consideran elegibles para tratamiento con sulfato de magnesio. Sin embargo, todavía hay una necesidad percibida de inseguridad sobre los medios eficaces para la supresión de la contractilidad uterina o del papel de los agentes neuroprotectores para hemorragia intraventricular en el neonato^{4,7}.

En Perú la hemorragia intraventricular (HIV) de grado I y II tienen buen pronóstico, muy similar al de un prematuro de la misma edad gestacional sin hemorragia. La HIV grado III tiene una mortalidad menor a 10%. De ellos 30% a 40% tendrán trastornos cognitivos o motores. La HIV grado IV tiene una mortalidad cercana al 80%. De los sobrevivientes 90% presentan secuelas neurológicas cognitivas y motoras⁸.

El objetivo general de la investigación fue determinar si la administración del $MgSO_4$ neuroprotege de hemorragia intraventricular a recién nacidos de madres con preeclampsia severa y eclampsia del Hospital Belén de Tru-

Tabla 1. Incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas y eclámpticas del Hospital Belén de Trujillo, Perú

Madres	Año	Hemorragia intraventricular en recién nacidos		Tasa de incidencia por 1000
		Sí	No	
Preclampsia severa	2011	01	55	17,9
	2012	02	126	15,6
	2013	00	154	00,0
	2014	01	99	10,0
	Total	04	434	9,1
Eclampsia	2011	00	01	00,0
	2012	01	01	500,0
	2013	00	09	00,0
	2014	00	07	00,0
	Total	01	18	52,6

Fuente: Historia clínica del Hospital de Belén de Trujillo/Digesall, 2015

jillo, 2011-2014. También identificar la tasa de incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres con preeclampsia severa y eclampsia, determinar si la administración simple o combinada del $MgSO_4$ neuroprotege de hemorragia intraventricular a estos recién nacidos, y determinar el riesgo (OR) de hemorragia intraventricular del recién nacido frente a la administración simple o combinada del $MgSO_4$ a las gestante con preeclampsia severa y eclampsia.

Marco metodológico

En el estudio descriptivo correlacional de diseño retrospectivo se realizó una revisión de 457 historias clínicas de gestantes (338 preeclámpticas severas y 19 eclámpticas) y de sus recién nacidos atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, Perú durante el período 2011-2014. Se contó con la ayuda del Sistema Informático Perinatal (SIP) del Hospital Belén de Trujillo. Utilizando operadores lógicos del mismo sistema, se seleccionaron subgrupos de interés. Los reportes fueron copiados y trasladados a una base de datos en el programa SPSS V-20 donde se analizó la información de acuerdo con los requerimientos de los objetivos del es-

tudio y la comprobación de la hipótesis inicial de investigación. Para determinar la relación y correlación se hizo uso de la prueba de χ^2 de Pearson con una significancia considerada a 5% ($p < 0.05$). También hace uso de la prueba riesgo bruto (OR).

Resultados

En la Tabla 1 se muestra que la tasa de incidencia anual de hemorragia intraventricular por 1000 recién nacidos de madres preeclámpticas severas ha sido de 17,9 en el 2011, 15,6 en el 2012, 0 en el 2013 y de 10 en el 2014. La tasa de incidencia anual de hemorragia intraventricular por 1000 recién nacidos de madres eclámpticas ha sido de 0 en el 2011, 500 en el 2012, 0 en el 2013 y 0 en el 2014.

La Tabla 2 muestra que la administración simple del $MgSO_4$ tiene relación significativa ($p < 0,05$) con la hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas. En tanto la no administración simple del $MgSO_4$ en eclámpticas es una magnitud constante.

La Tabla 3 muestra que la administración

Tabla 2. Administración simple del MgSO₄ como neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas y eclámpticas del Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014

Administración simple del MgSO ₄		Hemorragia intraventricular en el recién nacido				Total	
		Sí %	No %	N %	N %		
Preeclampsia severa	Sí	01	0,2	07	1,6	08	1,8
	No	03	0,7	427	97,5	430	98,2
	Total	04	0,9	434	99,1	438	100,0
Eclampsia	Sí	00	0,0	00	0,0	00	0,0
	No	01	5,3	18	94,7	19	100,0
	Total	01	5,3	18	94,7	19	100,0

Preeclampsia Severa → $X^2 = 12,090$ $p = 0,001$ ($p < 0,05$)

Eclampsia → La administración simple en eclámpticas es una constante

Fuente: Historia clínica del Hospital de Belén de Trujillo/Digesall, 2015

Tabla 3. Administración combinada del MgSO₄ como neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas y eclámpticas del Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014

Administración combinada del MgSO ₄		Hemorragia intraventricular en el recién nacido				Total	
		Sí %	No %	N %	N %		
Preeclampsia severa	Sí	02	0,5	401	91,6	403	92,0
	No	02	0,5	33	7,5	35	8,0
	Total	04	0,9	434	99,1	438	100,0
Eclampsia	Sí	01	5,3	18	94,7	19	100,0
	No	00	0,0	00	0,0	00	0,0
	Total	01	5,3	18	94,7	19	100,0

Preeclampsia Severa → $X^2 = 9,690$ $p = 0,00$ $p < 0,05$

Eclampsia → La no administración combinada en eclámpticas es una constante

Fuente: Historia clínica del Hospital de Belén de Trujillo/Digesall, 2015

combinada del MgSO₄ se relaciona significativamente ($p < 0,05$) con la hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas. Mientras que la administración combinada del MgSO₄ en eclámpticas es una magnitud constante.

La Tabla 4 muestra que el riesgo de daño de

hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas a las que se le administró MgSO₄ simple es OR=20,3 y de eclámpticas es OR=0. El riesgo de daño de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preclámpticas severas a las que se les administró MgSO₄ combinado es (OR=0,08) y (OR=0) en eclámpticas.

Tabla 4. Riesgo relativo (OR) de hemorragia intraventricular en el recién nacido frente a la administración simple y combinada del MgSO₄ en gestante preeclámpticas severas y eclámpticas del Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014

Factor		Hemorragia intraventricular en el recién nacido		Total	OR
		Sí	No		
Preeclampsia severa con administración simple del MgSO ₄	Sí	1	7	8	1 x 427
	No	3	427	430	OR = ----- = 20,3 7 x 3
Eclampsia con administración simple del MgSO ₄	Sí	0	0	0	0 x 18
	No	1	18	19	OR = ----- = 0,0 1 x 0
Preeclampsia severa con administración combinada del MgSO ₄	Sí	2	401	403	2 x 33
	No	2	33	33	OR = ----- = 0,08 2 x 401
Eclampsia con administración combinada del MgSO ₄	Sí	1	18	19	1 x 0
	No	0	0	0	OR = ----- = 0,0 18 x 0

Fuente: Historia clínica del Hospital de Belén de Trujillo/Digesall, 2015

Discusión

Los resultados sobre la tasa de incidencia anual de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas y eclampsia son mayores a las tasas de 1 a 3 por 1000 reportados por Costantine *et al.*⁹, o de la American College of Obstetricians and Gynecologists¹⁰ en 1,360 estudios realizados en los EE.UU el año 2010. La explicación se podría encontrar en la forma como se enfrentan los distintos factores de riesgo. Mientras en países como España⁹ y EEUU¹⁰ se combate fuertemente los hábitos de tabaquismo, alcoholismo y drogas psicotrópicas durante el embarazo y se presta tratamiento y manejo correctos, a la corioamnionitis, desprendimiento de placenta, ruptura uterina durante el parto o prolapso de cordón, para evitar en lo posible las situaciones de asfixia perinatal. En el Perú y en otras sociedades de Latinoamérica está normado que las

mujeres con preeclampsia o eclampsia deben ser referidas a los hospitales de alta complejidad con capacidad resolutive, ya que en su mayoría estas mujeres se encuentran sin controles previos del embarazo y sin tratamientos específicos de neuroprotección fetal o de la misma preeclampsia o eclampsia. son referenciadas a los hospitales de alta complejidad en su mayoría sin controles previos del embarazo y sin tratamientos específicos de neuroprotección fetal o de la misma preeclampsia o eclampsia.

Sobre la relación entre administración simple del MgSO₄ con la hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas, con la no administración simple del MgSO₄ en eclámpticas, es una magnitud constante que pueden considerar resultados similares a los reportados por Marret *et al.*¹¹, Spandou *et al.*¹² y Burd *et al.*¹³. La explicación se encuentra en la dimensión de los estudios

citados. Sus conclusiones basadas en relaciones inversas entre la aplicación simple del $MgSO_4$ y la presencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres con preeclampsia o eclampsia representan a un mínimo de 1600 estudios promedio. Es decir, estos estudios son meta-análisis realizados que involucran pacientes de varios establecimientos de salud y de un mínimo de 5 años de datos acumulados. Sin embargo, esto no indica nada respecto del tema final porque existen pocas dudas que la administración prenatal de sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia o eclampsia tiene un efecto neuroprotector frente a la hemorragia intraventricular en el recién nacido sobre todo cuando este es prematuro.

Sobre la relación entre la administración combinada del $MgSO_4$ con la hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas, con la administración combinada del $MgSO_4$ en eclámpticas es una magnitud constante, se pueden decir que son resultados similares a los publicados por Conde y Romero¹⁴, quienes llegaron a la conclusión de que el $MgSO_4$ combinado con otros medicamentos o tratamientos, neuroprotege al recién nacido de hemorragia intraventricular. Describen el mecanismo neuroprotector del $MgSO_4$ que incluye la inhibición de la entrada de calcio, el aumento de la vasodilatación, la reducción de radicales libres de oxígeno y la reducción de las citoquinas inflamatorias. Sin embargo, estos juicios de valor son aún controversiales. Topolanski¹⁵ comprobó la asociación significativa entre la exposición al sulfato de magnesio y las tasas de mortalidad en recién nacidos de madres con preeclampsia severa y eclampsia llegando a conclusiones que señalan que el $MgSO_4$ no presenta un efecto neuroprotector porque hay un incremento en la frecuencia de la parálisis cerebral en más del 60% de los casos.

Los resultados sobre el riesgo de daño de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámpticas severas y eclámpticas a quienes se les administró $MgSO_4$ simple o

combinado, son resultados que estarían diciendo que el sulfato de magnesio sí neuroprotege de hemorragia intraventricular a estos recién. El riesgo es muy bajo como el 20,3 en el caso de preeclámpticas a las que se les administró $MgSO_4$ simple o de 0,08 en mujeres a las que se les administró $MgSO_4$ combinado y en todos los demás caso no existe riesgo alguno que se presente hemorragia intraventricular en el recién nacido. Estos resultados se pueden considerar similares a los reportados por Costantine *et al.*⁹ y por Simhan y Himes¹⁶, que concluyen que el $MgSO_4$ simple o combinado neuroprotege al recién nacido de hemorragia intraventricular y parálisis cerebral recomendando su uso sobre todo a mujeres con ruptura prematura de membrana o parto prematuro.

Conclusiones

1. La tasa de incidencia de la hemorragia intraventricular por 1000 recién nacidos de madres preeclámpticas severas fue 17,9 en el 2011, 15,6 en el 2012, 0 en el 2013 y de 10 en el 2014. Mientras que en recién nacidos de madres eclámpticas fue de 0 en el 2011, 500 en el 2012, 0 en el 2013 y 2014.
2. La administración simple del $MgSO_4$ neuroprotege de hemorragia intraventricular al recién nacidos de madres con preeclampsia severa, se relaciona directamente con la hemorragia intraventricular en preeclámpticas severas y su no administración en eclámpticas es una magnitud constante.
3. La administración combinada del sulfato de magnesio neuroprotege de hemorragia intraventricular al recién nacidos de madres con preeclampsia severa y eclampsia, se relaciona directamente con la hemorragia intraventricular en preeclámpticas severas y su administración en eclámpticas es una magnitud constante.
4. La administración simple o combinada de $MgSO_4$ en preeclámpticas o eclámpticas sí neuroprotege al recién nacido de hemorragia intraventricular; el riesgo de hemorragia intraventricular en el recién nacido no existe

o es muy bajo como en el caso de 20,3 en preeclámpticas con administración simple y 0,08 en preeclámpticas con administración combinada.

Conflicto de intereses

La autora no tiene conflictos de intereses.

Referencias

1. Chalak LF, Rouse DJ. Neuroprotective approaches: before and after delivery. *Clin Perinatol.* 2011; 38 (3): 455-70. doi: 10.1016/j.clp.2011.06.012
2. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Unites Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New Engl J Med.* 2008; 359 (9): 895-905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187
3. Msall ME. Los límites de la viabilidad y la incertidumbre de la neuroprotección: reto en la optimización de los resultados en la prematuridad extrema. *Pediatrics.* (Ed esp). 2007; 63 (1): 7-9.
4. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7: 204-56. doi: 10.1002/14651858.CD000940.pub2
5. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. *Sulfato de magnesio en mujeres en riesgo de parto prematuro para la neuroprotección del feto.* (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004661.pub3/abstract;jsessionid=ACF5CFBC238123BC6B04E0F489C233A7.f03t01> doi/10.1002/14651858.CD004661.pub3/
6. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37: 473-84.
7. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Sulfato de magnesio y otros anticonvulsivos en mujeres con preeclampsia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD000025/sulfato-de-magnesio-y-otros-anticonvulsivos-en-mujeres-con-preeclampsia>
8. Espino ME. *Estudio comparativo del sulfato de magnesio y la ritodrina en la detención del trabajo de parto pretérmino.* Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
9. Costantine MM, Weiner SJ, Kennedy E. Efectos de la exposición prenatal al sulfato de magnesio en la neuroprotección y la mortalidad en recién nacidos prematuros: un meta-análisis. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1): 354-64.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Dictamen del Comité N° 455: Sulfato de magnesio como neuroprotección fetal antes del parto prematuro. *Rev Obstet Gynecol.* 2010; 115 (3): 669-71.
11. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 37: 473-84.
12. Spandou E, Soubasi V, Papoutsopoulou S, Angoustides-Savvopoulou P, Loizidis T, Pazaiti A, et al. Neuroprotective effect of long term MgSO₄ administration after cerebral hypoxia-ischemia in newborn rats is related to the severity of brain damage. *Reprod Sci.* 2007; 14 (7): 667-77.
13. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfate reduces inflammation associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 292. e1-9.
14. Conde A, Romero R. Sulfato de magnesio: una nueva terapia para la prevención de la parálisis cerebral. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 595-609.
15. Topolanski R. Asociación entre el uso de sulfato de magnesio prenatal en trabajo de parto prematuro y los resultados adversos de salud en los bebés. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 186: 1111-8.
16. Simhan HN, Himes KP. *Efectos neuroprotectores de la exposición in utero al sulfato de magnesio.* UpToDate: Version 19.2; 2011.