

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
NEONATAL CON SULFATO DE MAGNESIO EN
NACIMIENTOS PRETÉRMINO DESPUÉS DE LAS 32
SEMANAS DE GESTACIÓN

Por

DR. (A) MARTHA MARIELA SIFUENTES LOERA

Como requisito para obtener el grado de
SUBESPECIALISTA EN PERINATOLOGÍA

Febrero 2016

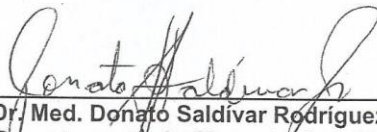
i

PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
NEONATAL CON SULFATO DE MAGNESIO EN
NACIMIENTOS PRETÉRMINO DESPUÉS DE LAS 32
SEMANAS DE GESTACIÓN

Aprobación de la tesis:



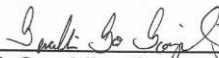
Dr. Héctor Gerardo Triana Saldaña
Director de la tesis



Dr. Med. Donato Saldivar Rodríguez
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe del Servicio de Obstetricia



Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Coordinadora de investigación



Dr. Med. Raquel Garza Guajardo
Subdirector de Estudios de Posgrado

CAPITULO I

RESUMEN

Los nacimientos pretérmino tienen una incidencia mundial de 16% según datos reportados por La Organización Mundial de la Salud. El nacimiento prretérmino conlleva a un riesgo de hemorragia intraventricular (HIV). Aproximadamente el 75% de estos productos desarrolla parálisis cerebral, retraso mental e hidrocefalia y una cuarta parte de los sobrevivientes no discapacitados desarrollan trastornos psiquiátricos. (1,4) Algunos autores refieren haber observado un aumento de la supervivencia y la disminución de la incidencia de parálisis cerebral en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer cuyas madres habían recibido sulfato de magnesio . (22,23) El primer informe en el que el sulfato de magnesio prenatal se asoció con una reducción del riesgo de HIV, del 18.9% al 4.4%, en los neonatos con un peso al nacer de menos de 1 500 g fue publicado en 1992. (12,13).

OBJETIVOS: Demostrar que la administración de sulfato de magnesio a mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino entre las 32 y 34 semanas de gestación puede disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.

MÉTODOS: Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, en el que se incluyeron mujeres embarazadas de entre 32 a 34 semanas de gestación, que acudieron para la atención de su embarazo al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, a quienes se administró sulfato de magnesio vía intravenosa posteriormente al establecimiento de riesgo de nacimiento inminente, como dosis de impregnación 4 gramos y posteriormente como dosis de mantenimiento 1 gramo/hora, se mantuvo la

infusión de sulfato de magnesio hasta el nacimiento, con vigilancia estrecha de la madre y el producto.

RESULTADOS: Participaron 50 pacientes, de quienes se obtuvieron 53 productos, a todas se les aplicó sulfato de magnesio, no se presentó ningún caso de hemorragia intraventricular.

CONCLUSIONES: Observamos que el uso de sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino o bien con indicación médica del mismo entre las semanas 32 y 34 de embarazo puede prevenir el desarrollo de la hemorragia intraventricular.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Los nacimientos pretérmino tienen una incidencia mundial de 16% según datos reportados por La Organización Mundial de la Salud. Asia y África ocupan el primer lugar con una incidencia de 18% y 14%, respectivamente; mientras que para América Latina y el Caribe se determinó una de 9%, similar al continente europeo.(1,2)

En América Latina y el Caribe cada año nacen 12 millones de niños y de estos, 135.000 mueren por prematurez. Una quinta parte de los prematuros en condiciones extremas no sobrevive al primer año de vida, mientras que el 60% de los que sobreviven presentarán discapacidades neurológicas.

Las estimaciones mundiales reportadas en 2010 refieren que 1.1 millones de neonatos murieron como consecuencia de las complicaciones que acompañan a la prematurez, ésta es la segunda causa de muerte en los niños menores de cinco años. Las tasas de nacimientos pretérmino en el periodo 1990-2010 sugieren un aumento de recién nacidos prematuros que puede explicarse, en parte, por el mejor registro de estos nacimientos. (3)

En Nuevo León de 2007 a 2012 hubo un total de 70,277 nacimientos de los cuales 4,694 fueron pre término lo que equivale a un 6.7%, el total de la cifra reportada en todo México fue de 2,757,924 nacidos vivos y 188,715 pre término que corresponde a 6.8%.(3)

En los Estados Unidos, cerca de 12,000 fetos pretérmino desarrollan hemorragia intraventricular (HIV) cada año. La incidencia de HIV moderada se ha mantenido casi estacionaria durante las últimas 2 décadas. La HIV es un problema importante en neonatos prematuros, ya que un gran número de ellos desarrolla secuelas neurológicas. Aproximadamente entre 50 % y 75% de los sobrevivientes prematuros con hemorragia intraventricular desarrollan parálisis cerebral, retraso mental y/o hidrocefalia.(4,5)

Aproximadamente una cuarta parte de los sobrevivientes no discapacitados desarrollan trastornos psiquiátricos. Según la NICHD, más de 3,600 nuevos casos de retraso mental cada año ocurren en niños que nacieron prematuros y sufrieron HIV.(4)

La incidencia de hemorragia intraventricular en los recién nacidos menores de 1,500 gramos ha disminuido de un 40-50% a principio de los 80's hasta un 20% en la actualidad. Su incidencia aumenta con el grado de prematuridad, con predominio en aquellos que pesan menos de 1,000 gramos al nacer y en neonatos con peso entre 500 a 750 gramos la incidencia es de un 45%. (6) La gravedad de la HIV está en relación inversa a la edad gestacional y al peso

menor de 1,500 gramos; más del 90% de las HIV ocurren en las primeras 72 horas después del nacimiento, el 50% durante el primer día y prácticamente el 100% dentro de los 10 primeros días de vida. (6)

Los estudios realizados sobre HIV a nivel internacional están enfocados al análisis de los neonatos con peso menor de 1,500 gramos y menores de 32 semanas de gestación. Específicamente en Latinoamérica la incidencia es variable; Ferreyra en Argentina reportó una incidencia del 40%, Ayala-Mendoza y cols. en Colombia un 29.8% y en México, en la ciudad de Monterrey, Barragán-Lee un 62%. En contraste, un estudio en la Ciudad de México, destacó que esta patología puede estar presente en recién nacidos con edad gestacional por arriba de las 32 semanas y con peso mayor a 1,500 gramos.(6)

Un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario de Monterrey en el que se revisaron los expedientes clínicos de recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1,500 gramos, determinó una frecuencia de HIV de 62%. Se reportaron como principales factores de riesgo para su desarrollo la edad gestacional, peso al nacer menor a 1000 gramos, puntuación en la escala de Apgar menor a 7 a los 5 minutos, nacimiento por vía vaginal, uso de ventilación mecánica convencional y antecedente de ruptura prematura de membranas pretérmino. (7)

La HIV y sus resultantes secuelas neurológicas y psiquiátricas siguen siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. Típicamente inicia en

la matriz germinal periventricular, ésta región del cerebro se conoce por los neurobiólogos de desarrollo como la eminencia ganglionar. La matriz germinal consiste de células precursoras neuronales y gliales y es más prominente en la cabeza del núcleo caudado, es altamente vascular y es selectivamente vulnerable a la hemorragia. (4) La matriz germinal subependimaria está irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin membrana basal, frágil y vulnerable a la inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la presión arterial. (6)

Después de 24 semanas de gestación, el espesor de la matriz germinal disminuye, y casi desaparece a las 36 a 37 semanas. Cuando la hemorragia de la matriz germinal es sustancial progresa a HIV, cuando la sangre llena el ventrículo cerebral lateral. La hemorragia se ha atribuido a cambios en el flujo sanguíneo cerebral, microvasculatura matriz germinal e infarto venoso periventricular. (4, 5)

Los grados más graves de HIV se caracterizan por la distensión del sistema ventricular cerebral con la sangre y la hemorragia intraventricular con infarto venoso del parénquima y se asocian con un alto grado de morbilidad y mortalidad. (5)

Factores de riesgo

La Patogénesis de la HIV es multifactorial y se atribuye principalmente a:

- a) La fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal.
- b) La perturbación en el flujo sanguíneo cerebral.
- c) Alteración de las plaquetas y trastornos de coagulación (19)

Otros factores de riesgo incluyen el parto vaginal, la puntuación de Apgar baja, síndrome de dificultad respiratoria grave, neumotórax, hipoxia, hipercapnia, convulsiones, ductus arterioso permeable, trombocitopenia e infección. (19)

Varios factores de riesgo están asociados con HIV directa o indirectamente, ya sea por aumentar la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral o la fragilidad de la microvasculatura de la matriz germinal. (4,5,6,19)

La hipotensión es común en bebés prematuros. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre la asociación entre la HIV e hipotensión. Una correlación entre la hipotensión y el flujo sanguíneo parece ser complejo, y la hipotensión no puede indicar reducción o perturbación del flujo sanguíneo. Un aumento de la presión venosa central (PVC) podría contribuir a la aparición de hemorragia intraventricular. De hecho, la PVC se eleva en el neumotórax y en lactantes con ventilación mecánica utilizando alta presión media de vía aérea. (4,5,6,19)

Además, la hemorragia de la matriz germinal ha demostrado ser principalmente de origen venoso en un estudio sobre los materiales de la autopsia de los bebés humanos prematuros. Una infusión rápida de

bicarbonato de sodio podría contribuir al desarrollo de HIV al aumentar la osmolaridad sérica y arterial de CO₂ resultando en vasodilatación y la ruptura de la microvasculatura en la matriz germinal. Sin embargo, no hay acuerdo sobre un papel causal de bicarbonato en el desarrollo de la HIV. (4)

Otros factores de riesgo para HIV incluyen sepsis de aparición temprana, corioamnionitis materna, desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria, aspiración traqueal recurrente, hipoxia e hipercapnia. (4,19)

Parece que la mayoría de estas condiciones contribuyen a la ocurrencia de HIV por alterar el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, la sepsis y la hipoxia-isquemia pueden causar cambios moleculares y morfológicos en la microvasculatura, lo que puede debilitar los vasos de la matriz germinal. La coagulopatía no parece jugar un papel clave en la patogénesis de la HIV, pero puede modificar el riesgo y la gravedad de la hemorragia intraventricular.

Una revisión sistemática Cochrane mostró que la administración de vitamina K no afectó la incidencia de hemorragia intraventricular. (4,19)

Algunos estudios han demostrado que la trombocitopenia es un factor de riesgo para HIV. El papel de la coagulopatía en la patogénesis de la HIV no se ha demostrado de forma concluyente. (4,19)

Factores genéticos

Las mutaciones en el gen del procolágeno de tipo IV, COL4A1, están asociados con HIV en gemelos dicigóticos prematuros. Debido a que los mediadores inflamatorios y factores de coagulación pueden tener un papel en el desarrollo de HIV, polimorfismos de citoquinas proinflamatorias y mutaciones en los factores de coagulación han sido evaluados como genes candidatos que modifican la gravedad y el riesgo de hemorragia intraventricular. Las mutaciones en el factor V Leiden, la protrombina G20210A, y la interleucina (IL) -1 beta han sido implicados en el desarrollo de grado I y II HIV. (4,5, 19)

Los polimorfismos de IL-6 y TNFse proponen como modificadores genéticos de riesgo HIV. Además, el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se ha reportado en niños con HIV. El polimorfismo C677T en la enzima MTHFR se asocia con los niveles de homocisteína elevados en plasma, lo cual es un factor de riesgo conocido para la enfermedad vascular. En conjunto, las mutaciones en la coagulación, trombofilia y los genes relacionados con la inflamación podría contribuir al desarrollo de la HIV. (4,5,19)

Diagnóstico y clasificación de la hemorragia intraventricular.

La confirmación diagnóstica se hace por ecografía transfontanelar. Se ha aceptado esta técnica para la evaluación a pesar de no ser la más útil para

definir el pronóstico neurológico a largo plazo; en efecto, su valor predictivo positivo es bajo para determinar el desarrollo de leucomalacia periventricular.

La clasificación por ecografía transfontanelar se basa en la extensión de la hemorragia. El sistema más aceptado y usado es el descrito por Papile: (8)

-Hemorragia leve

Grado I: hemorragia aislada de la matriz germinal.

Grado II: hemorragia intraventricular con tamaño ventricular normal.

-Hemorragia moderada

Grado III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular aguda.

-Hemorragia grave

Grado IV: hemorragia intraventricular y parenquimatosa.

Esta clasificación se relaciona principalmente con la aparición de complicaciones posteriores en el neurodesarrollo. Se deben tener en cuenta hallazgos ecográficos como las lesiones de la sustancia blanca, lesiones quísticas periventriculares y ventriculomegalia, la cual se clasifica en leve (0.5-1.0 cm), moderada (1.0-1.5 cm) y grave (más de 1.5 cm).(8)

El estudio de Perlman y colaboradores sugirió que la exposición sulfato de magnesio reduce la incidencia de HIV y leucomalacia periventricular en productos de muy bajo peso. (9,10) Estudios retrospectivos humanos también han sugerido que la exposición al sulfato de magnesio reduce la incidencia de parálisis cerebral en los neonatos con peso bajo. Las indicaciones para la

terapia con sulfato de magnesio materna fueron tocólisis en trabajo de parto prematuro o profilaxis en la preeclampsia. (10)

Magnesio en obstetricia

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo y se encuentra predominantemente en el hueso, pero también en músculo y tejido neuronal; menos de 1% del magnesio corporal total se encuentra en el plasma y glóbulos rojos. El magnesio en plasma se encuentra ionizado en el 62% mientras que el resto está bien unido a la albúmina o formando complejos con iones tales como citrato y fosfato. (11,15,20) Es el segundo en importancia, después del potasio, dentro de la célula. Se encuentra distribuido ampliamente por el organismo, encontrándose 60-65% del total en el hueso, 27% en el músculo, 6-7% en otras células y 1% en el líquido extracelular. En el plasma se puede encontrar ya sea libre (55%), o en complejos (13%) o unido a proteínas (32%). Es complejo medir el Mg, tanto el intracelular como el que se encuentra en el tejido óseo, y se sabe que cambios en el Mg extracelular se reflejan en el compartimiento óseo. (15)

La fuente principal de Mg es la dieta, encontrándose el ión principalmente en cereales, germen de trigo, nueces, almendras, granos enteros, pescado, camarones, y diversos vegetales, especialmente los de hoja verde. El 90% del Mg ingerido se absorbe en el intestino delgado, el resto en el estómago e intestino grueso. Se conoce la existencia de dos sistemas de transporte intestinal para este catión: uno mediado por transportadores y saturable a bajas

concentraciones (2-4mEq/l), y otro, un sistema de difusión simple que tiene lugar a altas concentraciones. Diversos estudios metabólicos reflejan que en condiciones normales, la proporción de Mg que se absorbe oscila entre 45 y 70% del ingerido.(15)

La vía más importante de excreción del Mg es la digestiva, con variaciones según la ingesta. Las pérdidas endógenas son difíciles de cuantificar, aunque se conoce la existencia de pérdidas a través de la bilis, jugo intestinal y pancreático. La tercera parte del Mg que entra en el organismo por la dieta se excreta por la orina, siendo mínima la cantidad excretada por esta vía cuando la ingesta es deficiente. El riñón representa un órgano fundamental para la homeostasis de este catión que es libremente filtrado por el glomérulo. La mayoría del Mg filtrado (95-97%) es reabsorbido, de tal modo que sólo un 3-5% es excretado. (11,15)

La cantidad diaria recomendada de magnesio es de 350 mg/día para un adulto de sexo masculino y 280 mg/día para una mujer. El requerimiento de magnesio se incrementa durante el embarazo y la lactancia (360-400 mg/día). La leche humana contiene aproximadamente 30-40 mg, se cree que proporciona el magnesio adecuado para el niño en crecimiento. Las principales fuentes dietéticas de magnesio son los vegetales verdes, cereales, carne y agua potable. (11)

Es vital para muchos procesos bioquímicos, la activación de más de 300 sistemas enzimáticos incluidos los que participan en el metabolismo de carbohidratos, síntesis de proteínas, la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP, ADN y ARN. El magnesio es el antagonista del calcio. La regulación de magnesio depende de la excreción renal. La capacidad de excreción del riñón varía ampliamente dependiendo de la concentración de Mg en plasma. El exceso de calcio en plasma Ca^{2+} o Mg^{2+} activa un receptor de calcio en el riñón que induce una diuresis aumentando eliminando ambos iones. Por lo tanto, el magnesio infundido tiende a inducir su propia eliminación, un factor importante de seguridad de que la función renal es normal. (11,13,15,18)

La deficiencia de magnesio tiene muchas consecuencias, incluyendo los estados de fatiga crónica, delirio, debilidad muscular, tetania, trastornos del metabolismo de la glucosa, numerosas arritmias del miocardio, trastornos vasculares y alteraciones de los electrolitos, especialmente de potasio. El rango normal de aceptación general para sérico total Mg^{2+} es 0.75 a 1.0 mmol/L. Sin embargo, puesto que el magnesio es principalmente un ion intracelular, el agotamiento de magnesio de todo el cuerpo puede existir en la presencia de valores normales en plasma o incluso concentraciones elevadas de Mg^{2+} . (11)

Se ha demostrado que los niveles de magnesio disminuyen durante el embarazo, alcanzando su punto más bajo en el extremo del primer trimestre, en parte debido a la dilución y la expansión del espacio extracelular y en parte a la

deficiencia absoluta de magnesio. También se ha sugerido que el suplemento de magnesio durante el embarazo puede reducir la morbilidad materna y mejorar el resultado fetal, pero este estudio fue demasiado pequeño y no específica para indicar cualquier efecto sobre el desarrollo de la preeclampsia. La deficiencia de magnesio se ha asociado también con trabajo de parto pretérmino y un aumento de la incidencia de calambres en las piernas durante el embarazo. (11)

La deficiencia de magnesio durante el embarazo puede dar lugar a daño permanente para el feto, con evidencia en animales de restricción del crecimiento, una mayor incidencia de metabolismo anormal de grasa, resistencia a la insulina y la diabetes. También se ha informado estar asociado con el síndrome de muerte súbita del lactante. (11)

El magnesio y el feto

Informes esporádicos de hipotonía neonatal, depresión respiratoria y una alteración de la función de la hormona paratiroidea han suscitado la preocupación de que el magnesio podría afectar negativamente al feto, especialmente si es pretérmino.(11,13,20)

Aunque el ion atraviesa fácilmente la barrera placentaria, hay poca evidencia de efectos nocivos. En cuanto a la frecuencia cardíaca fetal (FCF), la variabilidad

se reduce por el magnesio pero sin daño perceptible para el recién nacido. (11,20)

Un menor número de bebés nacidos de madres con preeclampsia tratadas con magnesio requieren terapia intensiva que aquellos cuyas madres recibieron fenitoína o diazepam, y el Apgar de los recién nacidos es mejor en el grupo de magnesio. La evidencia actual en la preeclampsia podría sugerir que no hay verdadera preocupación por el bienestar neonatal. (11)

Sin embargo, la situación relativa a los bebés prematuros nacidos de madres tratadas por un parto prematuro es menos clara con los argumentos que el magnesio puede ser beneficioso o perjudicial. En teoría, el antagonismo de calcio y magnesio de NMDA podría proteger el cerebro en desarrollo de la hipoxia.

Se ha encontrado que el magnesio protege contra el desarrollo de leucomalacia periventricular en los recién nacidos expuestos. (21) Sin embargo otros autores no encontraron beneficio. (10)

También se observó un aumento de la supervivencia y la disminución de la incidencia de parálisis cerebral en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer cuyas madres habían recibido $MgSO_4$, ya sea como un tocolítico o para preeclampsia, pero posteriormente, el mismo grupo no pudo confirmar este efecto en los bebés prematuros, aunque llegó a la conclusión de que el

magnesio no aumentó el riesgo de muerte neonatal. Otros estudios han tendido a confirmar la posible protección, pero no han sido concluyentes. (22,23)

Un estudio retrospectivo no demostró ninguna asociación entre el tratamiento con magnesio y alteraciones en los resultados favorables o desfavorables en los bebés expuestos al magnesio. Otros autores han sugerido que el magnesio en el parto pretérmino aumenta el riesgo de daño en los neonatos de muy bajo peso de nacimiento. (10,11)

El primer informe en el que el sulfato de magnesio prenatal se asoció con una reducción del riesgo de HIV, del 18.9% al 4.4%, en los neonatos nacidos con un peso al nacer de menos de 1 500 g fue publicado en 1992. (12,13)

Un análisis de casos y controles del proyecto California Cerebral Palsy investigó si la exposición en el útero al sulfato de magnesio estaba asociada con una prevalencia menor de parálisis cerebral en los neonatos de menos de 1 500 g de peso.(23) Los casos eran niños con parálisis cerebral nacidos de embarazos únicos y cuyo peso al nacer había sido inferior a 1 500 g. Los controles eran muestras al azar de nacidos vivos de menos de 1 500 g de las mismas poblaciones de nacimiento. El sulfato de magnesio administrado a la madre durante el trabajo de parto se asoció con una reducción del riesgo de parálisis cerebral (OR 0.14; IC 95% 0.05- 0.51). (13)

Otros estudios observacionales han apoyado una reducción de la parálisis cerebral en los neonatos prematuros mediante la administración materna del sulfato de magnesio (24,25,26) y algunos han encontrado una reducción del riesgo de HIV (9,21,25) y mortalidad perinatal (22).

Sin embargo, no todos los estudios observacionales han informado un beneficio del sulfato de magnesio prenatal para el riesgo de HIV (10,27,28,29), parálisis cerebral (28,30,31) o mortalidad perinatal (27). Sin embargo, estos estudios no pueden ser la base para el cambio de la práctica clínica. (9,10,13)

Los estudios en animales han revelado que el magnesio puede proporcionar un efecto neuroprotector.(32)

Puede prevenir la lesión cerebral posterior a la hipoxia al bloquear la liberación excesiva de glutamato en el canal de calcio. Los cerebros de los fetos y de los neonatos parecen ser más sensibles al daño por la liberación de glutamato. En consecuencia, el bloqueo de los receptores de glutamato mediante agentes como el magnesio puede reducir el riesgo de lesión en el período perinatal (33).

El sulfato de magnesio se utiliza ampliamente en la obstetricia para la prevención de la eclampsia en las mujeres con preeclampsia (34,35) y el tratamiento de la eclampsia (36,37,38); y también se ha utilizado como tocolítico, aunque carece de eficacia para inhibir el trabajo de parto pretérmino (39).

Mecanismo de acción del sulfato de magnesio

El mecanismo exacto de neuroprotección fetal todavía no ha sido aclarado, sin embargo se han propuesto distintos mecanismos neuroprotectores a través de los que el sulfato de magnesio actuaría:

Estabilidad hemodinámica.

Ha mostrado efectos beneficiosos sobre la estabilización de la presión sanguínea, reducción en la vasoconstricción de las arterias cerebrales y restablecimiento de la perfusión cerebral en neonatos prematuros. (16)

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 isquémico. Al prevenir o disminuir el estímulo excitatorio. En la fase aguda después de la lesión, la falta de oxígeno activa el metabolismo anaerobio lo que impide las funciones celulares, se disminuye el Adenosin Trifosfato (ATP) y se acumula ácido láctico. Esto conlleva la acumulación de sodio, calcio, cloro y agua, estado denominado edema citotóxico. Neurotransmisores excitatorios como el glutamato contribuyen al incremento del

calcio y el sodio en las neuronas post-sinápticas. El MgSO₄ bloquea los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) al glutamato e inhiben la entrada de calcio a las células, atenuando la propagación del potencial de acción. El MgSO₄ tiene efectos protectores en modelos animales de daño cerebral. (15,16)

Propiedades antioxidantes.

En la lesión isquémica aumenta el calcio intracelular que motiva una cascada de reacciones que conducen a la producción de óxido nítrico, un radical libre de efectos citotóxicos. En modelos animales se ha comprobado que el sulfato de magnesio reduce este tipo de reacción. El aumento del calcio intracelular por lesión isquémica inhibe la activación de las lipasas, proteasas, endonucleasas y fosfolipasas, dando lugar a daño neuronal y cerebral irreversible. Se generan sustancias con efectos citotóxicos: ácidos grasos libres, radicales de oxígeno, óxido nítrico, los cuales superan los mecanismos antioxidantes. En modelos animales se ha comprobado que el MgSO₄ reduce este tipo de reacción. (15,16)

Propiedades antiinflamatorias.

Tras el insulto isquémico se liberan citoquinas en las primeras horas (interleucina-1 β ; factor de necrosis tumoral- α) que conducen a la apoptosis celular. El sulfato de magnesio ha demostrado en modelos animales reducir este efecto. (14,16)

Por tanto, con los datos disponibles en la actualidad, podemos afirmar que el sulfato de magnesio restaura la perfusión cerebral y protege frente a los daños inflamatorio, oxidativo y excitatorio ejerciendo así su efecto neuroprotector. (14,15,16)

Efectos secundarios.

Se han descrito como efectos secundarios a la aplicación endovenosa del sulfato de magnesio en las mujeres enrojecimiento facial, sudoración y sensación distérmica, hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos y dolor en el lugar de inyección, que no son graves, aunque a veces obligan a suspender el tratamiento. (15,16,17)

También puede provocar en rara ocasión según la dosis y el ritmo de infusión, edema pulmonar, depresión respiratoria, paro cardiorrespiratorio. Por ello en las mujeres sometidas a este fármacos deben monitorizarse reflejos, función respiratoria, función renal y estado neurológico. En caso de aparecer toxicidad, el tratamiento de elección es la aplicación intravenosa lenta (en 10 minutos) de 1 gramo de gluconato de calcio (10ml de la dilución al 10%). (15,17)

Para evitar o minimizar estos efectos secundarios se deben realizar una serie de controles: (18)

- Reflejo rotuliano: puede estar disminuido, sin embargo debe estar presente.
- Frecuencia respiratoria: debe ser mayor de 12 respiraciones por minuto.

- Diuresis: debe ser mayor de 100 ml/4 horas. No es imprescindible realizar sondaje vesical si se realiza un control adecuado de la diuresis.
- Saturación de oxígeno por pulsioximetría: solo ante dudas de función cardiorrespiratoria alterada.
- No es imprescindible realizar magnesemia. Solo se solicitará en caso de tratamientos prolongados (que no es lo habitual en neuroprotección), ante patologías maternas asociadas o ante dudas derivadas de la sintomatología presente. Esta debe estar siempre por debajo de 7 mEq/l.
- Monitorización fetal y comunicación a neonatología y anestesia sobre el tratamiento en desarrollo. En el curso del parto la monitorización será continua. En los casos de neuroprotección y extracción programada se podrán hacer monitorizaciones discontinuas en relación a la patología concomitante y a los trazos previos.

En los recién nacidos se han descrito como efectos colaterales a la hipermagnesemia, hiporreflexia, debilidad en la succión e hipotonía y, excepcionalmente, depresión respiratoria y apnea, que pueden requerir ventilación mecánica. Sin embargo, a pesar de estos riesgos potenciales, los tres grandes ensayos referidos no han observado un aumento del número total de muertes, HIV o enterocolitis necrotizante. (15,20)

El MgSO₄ atraviesa rápidamente la placenta alcanzando niveles elevados tanto en el plasma fetal como en el líquido amniótico siendo éstos proporcionales a los encontrados en el suero materno. Ante terapias prolongadas (mayor a 72

horas) la magnesemia fetal puede incluso superar la materna dada la inmadurez de su sistema excretor.(20)

En el recién nacido las manifestaciones clínicas de la hipermagnesemia presentan una amplia variabilidad y no se correlacionan de manera estricta con los niveles de $MgSO_4$ como ocurre en la madre. Se ha sugerido que esta discrepancia se debe a que en el feto el volumen de distribución cobra mayor importancia que el nivel plasmático en sí, siendo determinante el contenido intracelular de magnesio. Dentro de las principales manifestaciones destacan hipotonía, depresión respiratoria e hipotensión. La primera puede observarse en grado variable desde disminución de la succión, reflejos atenuados, llanto débil e incluso necesidad de ventilación a presión positiva. Desde el punto de vista cardiovascular se observa una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, no alterándose el gasto cardíaco debido al aumento compensatorio de la función ventricular. (20)

Dosis y toxicidad

Los niveles plasmáticos de sulfato de magnesio considerados terapéuticos, basados en la experiencia clínica, oscilan entre 4 y 8mg/dl.(40)

La primera señal de intoxicación es la pérdida de reflejos patelares, lo que ocurre con niveles plasmáticos entre 9 y 12mg/dl. Los signos tempranos de intoxicación con Mg incluyen náusea, aumento de la temperatura corporal, somnolencia, visión doble, dificultad para hablar y debilidad. Si la pérdida de

reflejos patelares es ignorada y la concentración en plasma incrementa por encima de 12mg/dl, el deterioro de los músculos involucrados en la respiración puede llevar a una peligrosa hipoxia. A mayores niveles plasmáticos tienen lugar la parálisis muscular, el paro respiratorio y el paro cardíaco.(15)

Interacciones con otros fármacos.

Teóricamente el efecto hipotensor y bloqueante neuromuscular del sulfato de magnesio puede verse potenciado por calcio-antagonistas como el nifedipino. (17)

Contraindicaciones y precauciones.

El uso de sulfato de magnesio está contraindicado en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis. También debería evitarse su uso en mujeres con defectos en la conducción cardíaca o lesiones miocárdicas por su posible efecto inotrópico negativo. En las mujeres con insuficiencia renal deberá considerarse ésta (la eliminación es por vía renal) para ajustar la dosis de la perfusión. (15,17)

Posibles resultados adversos obstétricos

Se ha observado que la administración de magnesio con la intención de neuroprotección no se asocia a una diferencia significativa en el número de cesáreas o hemorragia grave postparto. Ningún ensayo informó de un aumento o disminución en la duración del trabajo de parto. (17)

Hay que destacar que el sulfato de magnesio es un fármaco propuesto para la neuroprotección materna, es un producto conocido y empleado desde hace décadas por los obstetras en la preeclampsia y eclampsia, su costo es bajo y su manejo conocido, al igual que sus posibles efectos adversos. (16,17)

CAPITULO III

HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo:

La administración de sulfato de magnesio a mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino entre las 32 y 34 semanas de gestación disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.

B) Hipótesis nula:

La administración de sulfato de magnesio a mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino entre las 32 y 34 semanas de gestación no disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar que la administración de sulfato de magnesio a mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino entre las 32 y 34 semanas de gestación puede disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.

Objetivo (s) particular (es)

1. Calcular la incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros de entre 32 y 34 semanas de gestación.
2. Determinar si la administración de sulfato de magnesio a mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino entre las 32 y 34 semanas de gestación puede disminuir la severidad de la hemorragia intraventricular neonatal.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el número de registro GI 15-008. Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron mujeres cursando embarazos únicos o múltiples de entre 32 y 34 semanas con riesgo de nacimiento pretérmino inminente (definido como aquel con posibilidad de ocurrir en las siguientes 6 horas).(44,45), con condiciones cervicales de parto con o sin ruptura prematura de membranas pretérmino (4 cm de dilatación o más) con actividad uterina a pesar de tocolítics. Así mismo se incluyeron pacientes en condiciones de parto extremadamente avanzadas, en las que aún sin actividad uterina el parto puede producirse en forma imprevisible, con indicaciones o complicaciones obstétricas (maternas o fetales) que justificaron la finalización electiva del embarazo en menos de 24 horas.

Se excluyeron pacientes gestantes con alteración en la función renal, dificultad respiratoria o saturación sanguínea de oxígeno menor al 95%, anomalías del ritmo cardiaco, miastenia gravis, intolerancia al fármaco, tensión arterial media menor a 65 mmHg, así como aquellas pacientes cuyos productos presentaban anomalías cromosómicas y defectos estructurales letales. Se estableció como criterio de eliminación a pacientes cuyo producto presentara defectos estructurales al nacimiento no previstos antes del mismo, o bien presentar datos de intoxicación por sulfato de magnesio (uresis < 100 ml/4 horas, frecuencia respiratoria < 12 respiraciones/minuto y ausencia de reflejo patelar).

Mediante muestreo probabilístico, en una población infinita, fue estimada en base a la incidencia de HIV de 44% reportada en recién nacidos menores de 34 semanas. (46) Con una potencia del 90%. (25) Se estableció un nivel de significancia estadística de 0.05, y se calculó el tamaño de la muestra con la siguiente fórmula: (47)

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (P1Q1 + P0Q0)}{(P1-P0)^2}$$

n= 50 pacientes en el grupo.

Se incluyeron en el estudio 50 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y que acudieron para la atención de su embarazo al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Perinatología a quienes se les brindó explicación detallada sobre el objetivo, beneficios y posibles complicaciones de la terapéutica propuesta.

Posterior al establecimiento de riesgo de nacimiento inminente se administraron como dosis de impregnación 4 gramos de sulfato de magnesio por vía intravenosa (4 gramos de sulfato de magnesio + 60 ml de Sol. Glucosada al 5% en 30 minutos) y posteriormente como dosis de mantenimiento 1 gramo/hora (misma dilución a pasar 25 ml/hora) se mantuvo la infusión de sulfato de magnesio hasta el nacimiento, la aparición de algún criterio de eliminación del estudio o durante 12 horas, tiempo después del cual se hizo una revaloración clínica. Al persistir el riesgo de nacimiento inminente se mantuvo la dosis. En caso del cese de las condiciones que definieron el nacimiento inminente se suspendió el tratamiento. Al reaparecer las condiciones de nacimiento inminente en un tiempo ≥ 6 horas después de haber suspendido la infusión se reinició con dosis de impregnación y mantenimiento.

Todas las pacientes tenían historia clínica detallada, exploración física y exámenes de laboratorio (creatinina serica) con el fin de detectar condiciones que contraindiquen el uso del fármaco. Además se realizó ultrasonido obstétrico, con búsqueda intencionada de defectos estructurales fetales. Las pacientes permanecieron hospitalizadas, en ayuno, se indicó 12 mg de

betametasona por vía intramuscular cada 12 a 24 horas por dos dosis para inducir madurez pulmonar fetal (el intervalo dependerá de la evolución clínica del binomio) además de colocación de sonda Foley para medición de uresis y vigilancia cada 4 horas de reflejo patelar. En caso necesario recibieron la terapia apropiada para la patología que ocasione el riesgo de nacimiento pretérmino.

En caso de nacimiento electivo o planeado por vía abdominal, la dosis de impregnación se inició al menos 4 horas antes de la cirugía, manteniéndose hasta el nacimiento del feto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de este trabajo se consideraron las siguientes variables:

Variables cuantitativas:

Edad materna (expresada en años)

Edad gestacional (expresada en semanas y días)

Apgar al minuto 1 y 5 (sin unidades)

Peso del recién nacido (expresado en gramos)

Tiempo entre el inicio de la infusión de sulfato de magnesio y el nacimiento (expresado en minutos)

Variables cualitativas:

1. Recién nacido:

Desarrollo de hemorragia intraventricular

Grado de hemorragia Intraventricular

Apgar < 7 a los 5 minutos

Apnea

Bradycardia

Trauma obstétrico

Mortalidad neonatal

Indicacion de la interrupción del embarazo

2. Madre:

Vía de interrupción del embarazo (parto o cesárea)

Ruptura prematura de membranas pretérmino

Enfermedad materna asociada

Tocolisis

Antibióticos

Aplicación de corticoesteroides

Esquema completo de corticoesteroides

Datos de intoxicación por sulfato de magnesio

Complicaciones maternas (hemorragia obstétrica, atonía uterina)

Se realizó una base de datos en el programa Excel. Para el análisis de resultados se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión para

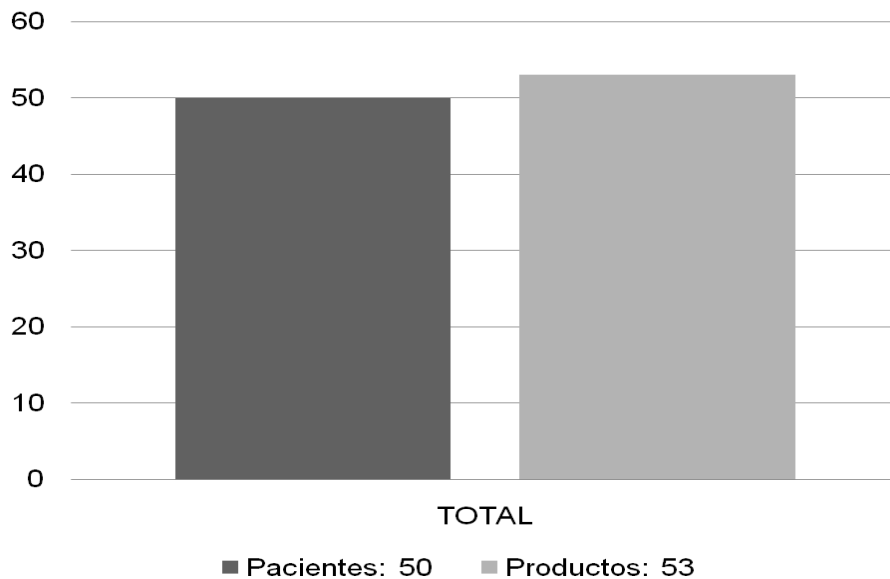
describir las variables en estudio, utilizando la media para aquellas variables continuas y la mediana para las variables categóricas. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa estadístico SPSS v18.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Descripción de la población.

Participaron en este estudio un total de 50 pacientes embarazadas, de las cuales se obtuvieron 53 productos, ya que se presentaron tres embarazos gemelares. (Gràfica 1)



Grafica 1. Total de pacientes y productos

Dentro de los datos demográficos encontramos un rango de edad entre 16 a 42 años con una media de 23.9 años, el número de gesta se reportó de 1 a 4 con

una media de 1.85, se presentaron 27 pacientes nulíparas y 13 tenían por lo menos un embarazo a término, la edad gestacional fue de 32 a 34 semanas con una media de 33.1. (Tabla 1)

Tabla 1. Análisis de variables cuantitativas

Variables Cuantitativas	$x \pm \sigma$
Edad materna	23.9 \pm 7.9
Gesta	1.85 \pm 0.98
Edad gestacional	33.1 \pm 0.68
Peso al nacer (gr)	1804 \pm 399.4
Tiempo se sulfato (hr)	17.2 \pm 16.9
Apgar 1 min	7.3 \pm 0.97
Apgar 5 min	8.5 \pm 0.74

El tiempo de uso de sulfato abarcó de 2 a 72 horas con una media de 17.2 horas. (Tabla 1)

En los productos encontramos un peso al nacer de 1060 a 2500 gramos con una media de 1804 gramos, la media Apgar reportado al 1er minuto fue de 7.3 y a los 5 minutos de 8.5. (Tabla 1)

Encontramos solamente un producto con Apgar menor de 7 a los 5 minutos. (Tabla 2)

Tabla 2. Apgar menor de 7 a los 5 minutos

	Frecuencia	Porcentaje
Si	1	1.9%
No	52	98.1%
Total	53	100%

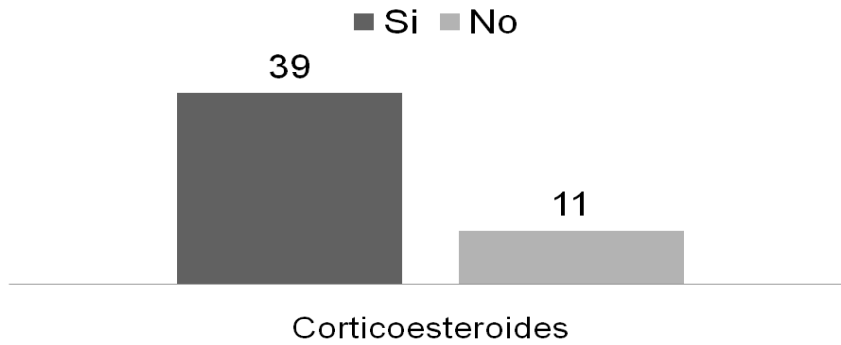
Se presentó apnea en el 3.8% de los productos con un total de 2. (Tabla 3)

Tabla 3. Productos que presentaron apnea

	Frecuencia	Porcentaje
Si	2	3.8%
No	51	96.2%
Total	53	100%

Se aplicaron corticoesteroides a 39 pacientes de las 50, aplicando esquema completo solamente a 28 pacientes. (Gráfica 2 y 3)

Aplicación de corticoesteroides

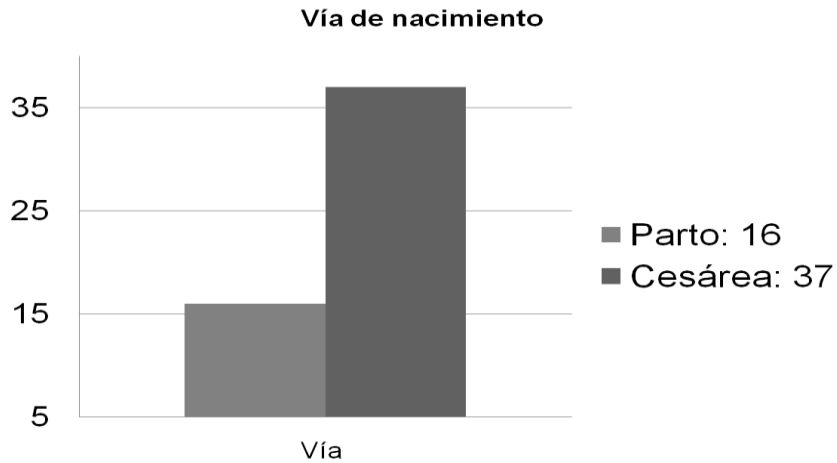


Gráfica 2. Total de pacientes con aplicación de corticoesteroides



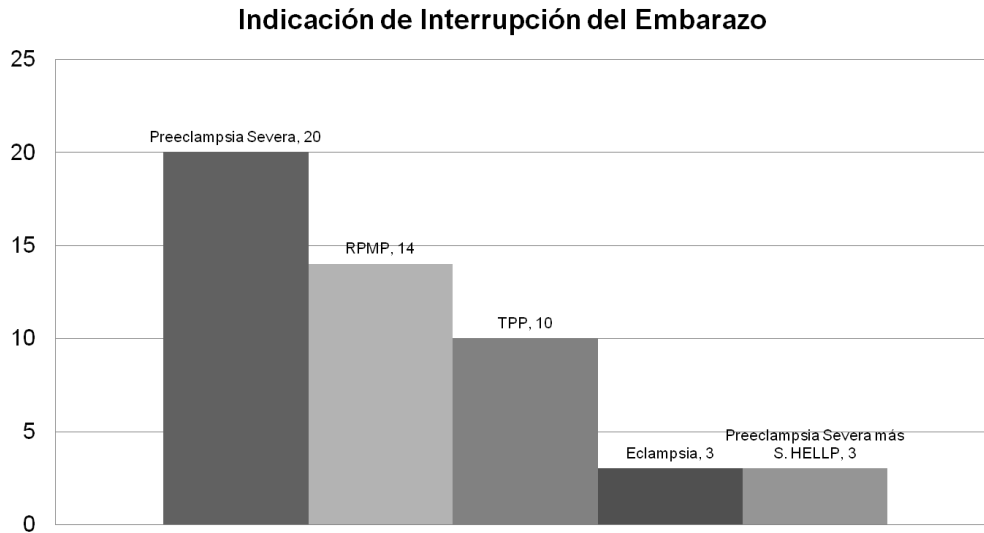
Gráfica 3. Pacientes con aplicación de esquema completo de corticoesteroides

Dentro de la vía de nacimiento se obtuvieron 16 productos mediante parto y 37 vía cesárea.



Gráfica 4. Vía de nacimiento

La indicación más frecuente para la interrupción del embarazo fue presencia de preeclampsia severa en un total de 26 pacientes, 3 pacientes se complicaron con síndrome de HELLP y 3 con eclampsia, además se presentaron 14 pacientes con ruptura prematura de membranas prétermino y 10 con trabajo de parto prétermino, (Gráfica 5)



Gráfica 5. Indicación de interrupción del embarazo

Ninguno de los productos presentó hemorragia intraventricular.

La mortalidad neonatal se presentó en el 1.9% en un producto hijo de madre con preeclampsia severa, de 32 semanas, con restricción del crecimiento intrauterino tipo I, con peso al nacer de 1370gr y esquema de madurez pulmonar completo, obtenido vía cesárea.

De las pacientes estudiadas ninguna presentó intoxicación por sulfato de magnesio.

La hemorragia obtétrica por atonía uterina fue observada en una paciente que presentó síndrome de HELLP, respondiendo adecuadamente a uterotónicos.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Aunque la mayoría de los estudios realizados sobre hemorragia intraventricular a nivel internacional están enfocados al análisis de los neonatos menores de 1,500 gramos y menores de 32 semanas, en México se ha visto que existe una incidencia superior a la reportada en otros países como se muestra en el estudio realizado en el Instituto nacional de Perinatología en la Ciudad de México por Cervantes Ruiz y Col. en 2012, aunque la mayoría de los estudios, incluso el metaanálisis realizado en 2009 por Doyle y Col. no mostraron diferencias significativas en cuanto a la disminución de la incidencia de HIV.

Consideramos que se debe administrar sulfato de magnesio por encima de la edad gestacional aceptada a nivel internacional, ya que en el estudio publicado por Ballabh en marzo de 2014 observamos que la matriz germinal puede estar presente hasta las 36 a 37 semanas de gestación. La matriz germinal periventricular, conocida por los neurobiólogos de desarrollo como la eminencia ganglionar, consiste de células precursoras neuronales y gliales y es más prominente en la cabeza del núcleo caudado, es altamente vascular y es selectivamente vulnerable a la hemorragia.(4) La matriz germinal subependimaria está irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin

membrana basal, frágil y vulnerable a la inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la presión arterial.

La HIV y sus resultantes secuelas neurológicas y psiquiátricas siguen siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo.

En este estudio se aplicó sulfato de magnesio a 50 mujeres, con riesgo de nacimiento pre término sin embargo no observamos ningún caso de hemorragia intraventricular, probablemente debido al uso del sulfato, además que en la mayoría de nuestras pacientes se aplicaron esteroides prenatales, ya que estudios demuestran que la aplicación de esteroides disminuye la incidencia de hemorragia Intraventricular, distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, además de prevenir la Parálisis Cerebral Infantil.

Al no haber presentado ningún caso de hemorragia intraventricular no fue posible calcular la incidencia ni la severidad de la misma.

Se presentó un caso de muerte neonatal debida a enterocolitis necrotizante además de apnea, en un producto de 32 semanas con restricción del crecimiento intrauterino, hijo de madre con preeclampsia severa, con peso al nacer de 1370gr y esquema de madurez pulmonar completo, obtenido vía cesárea.

Dentro de este estudio como efecto secundario al uso del sulfato de magnesio solo se presentó un caso de hemorragia obstétrica por atonía uterina, la cual respondió adecuadamente con el uso de uterotónicos. El sulfato de magnesio utilizado por muchos años para prevención de parto pretérmino y eclampsia se considera un medicamento seguro si es administrado adecuadamente.

En general según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud hay una alta incidencia mundial de nacimientos pretérmino que conlleva a un riesgo de hemorragia intraventricular. Aproximadamente el 75% desarrolla parálisis cerebral, retraso mental e hidrocefalia, una cuarta parte de los sobrevivientes no discapacitados desarrollan trastornos psiquiátricos. (1,4)

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

La administración de sulfato de magnesio es una estrategia terapéutica prenatal utilizada para reducir la incidencia de hemorragia intraventricular y parálisis cerebral en neonatos pretérmino hasta 34 semanas.

Aunque fue un estudio observacional no se presentó ningún caso de hemorragia intraventricular, en base a esto es posible que el uso sulfato de magnesio pueda mejorar el pronóstico a corto y largo plazo para estos neonatos.

Este tema deberá investigarse más profundamente para valorar la incidencia de parálisis cerebral a esa edad gestacional, ya que lo estudiado y reportado en la literatura es en productos menores de 32 semanas y 1500 gramos.

Ya que este es un estudio observacional y descriptivo en el cual no se presentó ningún caso de hemorragia intraventricular, no fue posible valorar la incidencia ni disminución en la severidad de la enfermedad con el uso del sulfato de magnesio.

CAPITULO IX

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. HECTOR GERARDO TRIANA SALDAÑA

Investigador principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente.-

Estimado Dr. Triana:

Les informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Prevención de hemorragias intraventricular neonatal con sulfato de magnesio en nacimientos pretérmino después de las 32 semanas de gestación**", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **G15-008** participando además la Dra. Martha Mariela Sifuentes Loera, Dr. Flavio Hernández Castro, Dr. Isaías Rodríguez Balderrama, Dr. Gabriel Edgar Villagomez Martínez, Dr. Abel Guzmán López y el Dr. Juan Antonio Soria López como Co-Investigadores. Además del siguiente documento.

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha junio 2015.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 22 de Junio del 2015

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 15, 2014

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris Requejo J, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity *Bull World Health Organ* 2010;88:31–38 doi:10.2471/BLT.08.062554
2. Monroy Torres R, López López M, Naves Sánchez J. Prácticas de alimentación, nutrición y situación socioeconómica en hogares con niños prematuros en Guanajuato (México). *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(1):21-26.
3. Ramón Minguet-Romero R, Cruz-Cruz P, Ruíz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012) *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:465-471.
4. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage *Clinics in Perinatology*, Volume 41, Issue 1 (March 2014) Pages 47–67
5. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. Author manuscript; available in PMC 2010 July 10. 35(4): 777–vii. doi:10.1016/j.clp.2008.07.014.
6. Cervantes-Ruiz MA, Rivera-Rueda MA, Yescas-Buendía G, Villegas-Silva R, Hernández-Peláez G. Hemorragia intraventricular en recién

nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México Perinatol Reprod Hum 2012; 26 (1):17-24.

7. Barragán Lee JR, Valenzuela García L, Guerra Tamez A, Rodríguez Balderama I. Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1,500 g en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Med Univer 2005; 7(28): 116-122.
8. Ayala Mendoza AM, Carvajal Kalil LF, Carrizosa Moog J, Galindo Hernández A, Cornejo Ochoa JW JOSÉ. Hemorragia intraventricular en el neonato prematuro, IATREIA 2005;18(1): pp71-77
9. Perlman J, Fernandez C, Gee J, LeVeno K, Risser R. Magnesium sulphate administered to mothers with pregnancy-induced hypertension is associated with a reduction in periventricular-intraventricular hemorrhage. Pediatric Research 1994;37:231A.
10. Canterino JC, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage. Obstetrics & Gynecology 1999; 93:396–402.
11. M.F.M. James. Magnesium in obstetrics. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; 24:327–337.
12. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. J Child Neurol 1992 Jan;7(1):70-76.
13. 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 of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

14. Burd I, Breen K, Friedman A, et al. Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:292.e1-9.
15. Cilia Abad, Sandy Piñero, Teresa Proverbio, Fulgencio Proverbio y Reinaldo Marín, SULFATO DE MAGNESIO: ¿UNA PANACEA?, INCI v.30 n.9 Caracas sep. 2005, pp 36-50
16. Monterrosa-Castro A, Romero-Pérez I, Caraballo-Olave E. Sulfato de magnesio y protección neuronal prenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(3):201–208.
17. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609.
18. Herrera Peral J, Blasco Alonso M, Suárez Arana M, Bravo Zurita MJ, González Mesa E. Neuroprotección antenatal en recién nacidos pretérmino. Propuesta de un centro terciario. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55(4):165-172.
19. Praveen Ballabh, Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research* (2010) 67, 1–8
20. CRUZ O MAGDALENA, DOREN V ADRIANA, FERNÁNDEZ B ROCÍO, SALINAS T JOSÉ ANTONIO, URZÚA B SOLEDAD, TAPIA I JOSÉ LUIS.

Intoxicación Neonatal por Sulfato de Magnesio: Caso clínico. Rev. chil. pediatr. [revista en la Internet]. 2009 Jun; 80(3): 261-266.

21. Finesmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, et al. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. American Journal of Perinatology 1997;14 (5):303–7.
22. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1998;178(1 Pt 1):1–6.
23. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995;95:1–10.
24. Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KG, DuBard MB, Peralta MA, Gaudier FL. Reduction of cerebral palsy with maternal MgSO₄ treatment in newborns weighing 500-1000g [abstract]. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1995;172(1 Pt 2):419.
25. Wiswell TE, Graziani LJ, Caddell JL, Vecchione N, Stanley C, Spitzer AR. Maternally administered magnesium sulphate protects against early brain injury and long-term adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. A prospective study. Pediatric Research 1996;39:253A.
26. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. JAMA 1996; 276(22):1805–10.

27. Kimberlin DF, Hauth JC, Goldenberg RL, Bottoms SF, Iams JD, Mercer B, et al. The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in ≤ 1000 -gram infants. *American Journal of Perinatology* 1998;15: 635–41.
28. Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics* 1997; 99(5):E1.
29. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, et al. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul; 85(1): F13–F17
30. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;183(3):717–25.
31. O'Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1998;12(1):72–83.
32. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neuroscience Letters* 1990;109: 234–9.

33. Espinoza MI, Parer JT. Mechanisms of asphyxial brain damage, and possible pharmacologic interventions, in the fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; 164(6 Pt 1):1582–9.
34. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD000025]
35. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102:181–92.
36. Duley L, Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. [DOI: 10.1002/ 14651858.CD002960]
37. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. [DOI: 10.1002/ 14651858.CD000127]
38. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. [DOI: 10.1002/ 14651858.CD000128]
39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD001060]
40. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 162:1141-5.

41. Newton ER. Preterm labor, preterm premature ruptura of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 571– 600.
42. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, et al. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:367.e1-367.e8. / Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-374.e9.
43. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737–762.
44. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 258. May 2011. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 516-529.
45. Neuroprotección fetal con Sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de parto prematuro. *Clinic Protocolos de medicina fetal/Perinatal*. Abril 2014: 1-4.
46. Guillén Pinto D, Bellomo Montalvo S. Incidencia, factores asociados y pronóstico de las lesiones cerebrales en prematuros menores de 34 semanas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia-Lima . *Rev. peru. pediatr.* 2005; 58 (1): 4-11.
47. Dawson B, Trapp RG. *Bioestadística médica*. 4ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2005. Fuentelsaz GC. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas Profesión* 2004; 5: 5-13. Guerra MA, Carrillo MM. Conceptos básicos y premisas para calcular el tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 67-69.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Martha Mariela Sifuentes Loera

Candidato para el grado de

Subespecialista en Perinatología

Tesis: PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR NEONATAL
CON SULFATO DE MAGNESIO EN NACIMIENTOS PRETÉRMINO DESPUÉS
DE LAS 32 SEMANAS DE GESTACIÓN.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Guadalupe, Nuevo León el 23 de Julio de 1984

hija de José Bulmaro Sifuentes Torres y Rita Loera Vázquez

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido Médico Cirujano y Partero en 2009, Ginecología y Obstetricia en 2014

Experiencia Profesional: Residente de tiempo completo en el Hospital
Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de
Nuevo León.