

Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad clínica del sulfato de magnesio a mujeres en riesgo de PPT para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en niños nacidos pretérmino?

Conceptos generales y específicos

Entre las complicaciones más frecuentes de los RN PT se encuentran las neurológicas, especialmente la parálisis cerebral. Proteger el sistema nervioso del feto es fundamental y el sulfato de magnesio ha sido usado para este fin, aunque su mecanismo de acción no se ha esclarecido (63, 64).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Tres de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las guías de KCE (2014), OMS (2015) y NICE (2015). Se decidió ahondar en las recomendaciones de la GPC de NICE, por ser la que realizó metaanálisis para esta pregunta.

La GPC NICE formula sus recomendaciones en base a los meta-análisis de 6 ECA: Crowther 2003, Marret 2007, Mittendorf 2002, Rouse 2008, Marret 2008 y Doyle 2014. Estos últimos fueron seguimientos de los ECA de Marret y Crowther.

Actualización de la búsqueda

La GPC NICE hizo la búsqueda hasta el 8 de marzo del 2015, sin límite inferior. Se actualizó la búsqueda desde esa fecha hasta el 2 de octubre del 2017. Se encontró 83 títulos y se incluyó 3 estudios: Hirtz 2015 (65), Turitz 2016 (66) y Drassinower 2015 (67).

- Hirtz 2015 (n=100) realizó un análisis retrospectivo de un ECA y comparó anomalías craneales en la ecografía y parálisis cerebral en el RN de madres que recibieron sulfato de magnesio en comparación con madres que recibieron placebo.
 - No hubo diferencias en las características de la ecografía craneal entre los dos grupos, para todos los RN.
 - En los RN < 32 semanas de gestación que recibieron sulfato de magnesio, hubo menos lesiones ecodensas (10/777=1.3% vs 28/836=3.3%; OR 0.38 IC 95% 0.19-0.79) en la ecografía craneal en comparación con los RN < 32 semanas de gestación que recibieron placebo.
- Turitz 2016 (n=906) realizó un análisis secundario de un ECA que comparó parálisis cerebral de cualquier severidad hasta los 2 años de vida. En niños cuyas madres habían recibido la última infusión de sulfato de magnesio < 12 horas antes del PPT en comparación con niños cuyas madres recibieron la última infusión de sulfato de magnesio >12 horas antes del PPT, encontraron:
 - Menor riesgo de parálisis cerebral hasta los dos años: 13/568=2.3 vs. 15/338=4.4% (OR 0.41, IC 95% 0.18-0.91)
- Drassinower 2015 (n=1074) realizó un análisis secundario de un ECA que comparó el riesgo de un desenlace compuesto sobre resucitación neonatal (Apgar <7 a los 5 minutos, administración de oxígeno en la sala de parto/operaciones, intubación, compresiones cardíacas, hipotensión, hipotonicidad) en RN de madres que habían recibido sulfato de magnesio y en RN de madres que recibieron placebo.

- No hubo diferencias en el desenlace compuesto sobre resucitación neonatal en los RN cuyas madres recibieron sulfato de magnesio (324/461=70.3% vs 437/586= 74.6%; RR 0.92 IC 95% 0.79-1.08).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Debido a que los tres estudios encontrados no añadían información relevante para la toma de decisiones, se decidió usar el meta análisis de la GPC NICE para esta pregunta.

La GPC NICE encuentra que, hijos pretérmino de mujeres en riesgo de PPT que fueron tratadas con sulfato de magnesio durante la gestación para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos, en comparación con los que no fueron tratados con sulfato de magnesio, tuvieron:

- Menos riesgo de desarrollar parálisis cerebral: 4 ECA (102/2130=4.8% vs. 146/2184=6.7%; RR 0.71 IC 95%: 0.56-0.91).
- Menos riesgo de diagnóstico de parálisis cerebral a los dos años de edad: 2 ECA (35/1661=2.1% vs. 59/1715=3.4%; RR 0.61 IC 95%: 0.40-0.92).
- No encontró diferencias para riesgo de óbito fetal: 3 ECA (16/2160=0.74% vs. 22/2214=0.99%; RR 0.74 IC 95%: 0.39-1.4), ni para el total de mortalidad neonatal, perinatal y pediátrica: 4 estudios (226/2190=10.3% vs. 242/2243=10.8%; RR 0.95 IC 95%:0.8-1.13).
- No encontró diferencias de riesgo para hemorragia intracraneal y leucomalacia peri ventricular, disfunción motora severa a largo plazo, retraso en el desarrollo o dificultad en visión o audición

En mujeres en riesgo de PPT que fueron tratadas con sulfato de magnesio durante la gestación para prevenir parálisis cerebral y otros desórdenes neurológicos en el RN PT, en comparación con quienes no fueron tratadas con sulfato de magnesio, encontraron:

- Más riesgo de experimentar cualquier efecto adverso: 2 ECA (1309/1613=81.2% vs.339/1652=20.5%; RR 3.82 IC 95%: 1.38-10.59)
- Más riesgo de experimentar efectos adversos que provoquen la interrupción de la infusión: 2 ECA (123/1613=7.6% vs. 44/1652=2.7%; RR 2.81 IC 95%: 2.01-3.93)
- Más riesgo de experimentar efectos adversos que provoquen descenso de la presión diastólica en más de 15 mm Hg: 1 ECA (77/535=14.4% vs. 52/527=9,9%; RR 1.46 IC 95%: 1.05-2.03)
- No encontró diferencias en hipotensión como efecto adverso.

Para el sub grupo de estudios que aleatorizaron mujeres a la intervención con sulfato de magnesio después de las 30 semanas de gestación, encontraron:

- No hubo diferencia en el riesgo de ser diagnosticado con parálisis cerebral, en neonatos cuyas madres recibieron sulfato de magnesio, en comparación con los neonatos cuyas madres no recibieron sulfato de magnesio: 1 ECA (36/620=5.8% vs. 42/621=6.8%; RR 0.86 IC 95%: 0.56-1.32)

Para el sub grupo de estudios que aleatorizaron mujeres a la intervención con sulfato de magnesio antes de las 28 semanas de gestación, o a control, encontraron:

- Menos riesgo de ser diagnosticado con parálisis cerebral a los 2 años en neonatos cuyas madres recibieron sulfato de magnesio, en comparación con los que no fueron tratados con sulfato de magnesio: 1 ECA (12/442=2.7% vs. 30/496=6%; RR 0.45 IC 95%: 0.23-0.87)

Beneficios y daños de las opciones

- **Beneficios:** Brindar sulfato de magnesio se ha asociado a menos riesgo de parálisis cerebral en el RN y en el niño a los dos años de edad.
- **Daños:** Brindar sulfato de magnesio se ha asociado a más riesgo de efectos adversos que lleven a la interrupción del medicamento en la gestante y más riesgo del descenso de la presión diastólica en las gestantes.
- **Conclusión:** se consideró que los beneficios en el RN y niño superan los riesgos en la gestante.

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia para el efecto del sulfato de magnesio endovenoso fue:

- Para la parálisis cerebral al nacer: **baja** (Tabla GRADE 78 GPC NICE)
- Para la parálisis cerebral a los dos años: **moderada** (Tabla GRADE 79 GPC NICE)
- Para cualquier efecto adverso materno y para la caída de la presión diastólica: **baja** (Tabla GRADE 80 GPC NICE)
- Para efectos adversos maternos que lleven a suspensión de la infusión: **moderada** (Tabla GRADE 80 GPC NICE)

Valores y preferencias: el GEG-local consideró que los desenlaces evaluados son importantes para las gestantes. Además, consideró que, cuando las gestantes en riesgo de PPT son informadas sobre los beneficios y potenciales riesgos del sulfato de magnesio, la mayoría de madres acepta su uso.

Aceptabilidad y factibilidad: el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector se usa en la rutina del cuidado de gestantes en riesgo de PPT por lo que se consideró que su uso sería aceptado por los especialistas.

Uso de recursos: El costo del sulfato de magnesio es bajo, pero a este se le debe añadir el costo de la monitorización (recursos humanos y pruebas diagnósticas) de eventos adversos en la madre. Sin embargo, estos costos serían menores que el costo del cuidado de un niño con parálisis cerebral.

De la evidencia a la recomendación

Gestantes con 24-29 semanas:

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el sulfato de magnesio previene la parálisis cerebral en niños nacidos de madres con gestaciones pretérmino antes de la semana 30, por lo que se establece una recomendación **a favor** de ofrecer sulfato de magnesio endovenoso para neuroprotección del RN en gestantes con 24-29 semanas en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas.
- **Fuerza de la recomendación:** a pesar de la calidad de evidencia baja, considerando la importancia del desenlace que se está previniendo (parálisis cerebral en el niño), se estableció una recomendación **fuerte**.

Gestantes con 30-33 semanas:

- **Dirección de la recomendación:** los estudios incluidos en los metaanálisis para sustentar esta recomendación y la anterior, fueron hechos en mujeres <34 semanas, y se observó un beneficio en todas. Pero para el subgrupo después de las 30 semanas, solo se encontró un ensayo clínico no mostró beneficio. Ante esta evidencia contradictoria, se decidió tomar en cuenta el potencial beneficio neuroprotector del sulfato de magnesio en dicho subgrupo, por lo que se decidió establecer una recomendación **a favor** de considerar sulfato de magnesio endovenoso para neuroprotección del RN en gestantes entre semana 30 y 33 en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que los fetos de algunas mujeres con gestaciones 30-33 semanas podría verse beneficiado, pero otros no, y a que aún existe evidencia contradictoria sobre la eficacia en este subgrupo, se estableció una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró que es importante señalar una dosis para la administración de sulfato de magnesio. Debido a que la mayoría de estudios incluyó la dosis de 4g endovenoso en bolo seguido por 1 g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas, se optó por usar esta dosis.
2. El GEG-Local consideró que sería importante resaltar la frecuencia y signos a monitorizar en las gestantes con terapia con sulfato de magnesio. Asimismo, se optó por adoptar la recomendación de la GPC NICE de monitorizar más frecuentemente la toxicidad por magnesio y considerar reducir la dosis si la gestante tiene o desarrolla signos de toxicidad.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres con 24⁺⁰ a 29⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, recomendamos brindar sulfato de magnesio endovenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

2. En mujeres con 30⁺⁰ a 33⁺⁶ semanas de gestación en labor de PPT establecido o PPT planificado en las siguientes 24 horas, sugerimos brindar sulfato de magnesio endovenoso.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. En los dos casos mencionados, la posología del sulfato de magnesio endovenoso será la siguiente: 4g en bolo en 15 minutos, seguido por 1g por hora hasta el nacimiento o por 24 horas (lo que suceda primero).
2. En mujeres que están recibiendo sulfato de magnesio, monitorizar signos clínicos de toxicidad de magnesio por lo menos cada 4 horas, incluyendo reflejos profundos (ej. patelares), estado del sensorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y diuresis. Si la mujer tiene o desarrolla signos de toxicidad por sulfato de magnesio, monitorizar más frecuentemente la toxicidad y considerar reducir su dosis.