

INSTITUTO DE SERVICIO DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE

BAJA CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“USO COMPARATIVO DE DOS ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO
COMO NEUROPROTECCIÓN FETAL EN PACIENTES CON RIESGO DE
PARTO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”**

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de la Especialidad en

GINOCOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. REBECA ESTRADA DELGADO

Mexicali, B. C. Febrero de 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION



Título de la investigación

**"USO COMPARATIVO DE DOS ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO
COMO NEUROPROTECCIÓN FETAL EN PACIENTES CON RIESGO DE
PARTO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA"**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA. REBECA ESTRADA DELGADO

Mexicali, B. C. Febrero de 2017

[v]

INSTITUTO DE SERVICIO DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE

BAJA CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“USO COMPARATIVO DE DOS ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO
COMO NEUROPROTECCIÓN FETAL EN PACIENTES CON RIESGO DE
PARTO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”**

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de la Especialidad en

GINOCOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. REBECA ESTRADA DELGADO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR

DRA. MARIA GUADALUPE DUARTE ARENAS

Mexicali, B. C. Febrero de 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION



Título de la investigación

**“USO COMPARATIVO DE DOS ESQUEMAS DE SULFATO DE MAGNESIO
COMO NEUROPROTECCIÓN FETAL EN PACIENTES CON RIESGO DE
PARTO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. REBECA ESTRADA DELGADO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR

**DRA. MARIA GUADALUPE DUARTE ARENAS;
MÉDICO GINECO-OBSTETRA**

Mexicali, B. C. Febrero de 2017



DR. FERNANDO MARTIN PEÑUÑURI YEPÍZ

DIRECTOR DEL HOPITAL GENERAL DE TIJUANA



DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



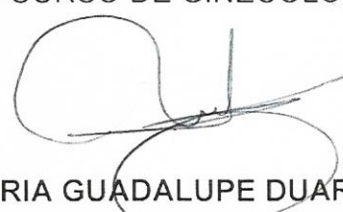
DRA. LUZ ELENA ABURTO MÁRQUEZ

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. AGUSTÍN ÁVILA VÁZQUEZ

PROFESOR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DRA. MARIA GUADALUPE DUARTE ARENAS

ASESOR DE LA INVESTIGACION



REBECA ESTRADA DELGADO

SUSTENTANTE DE EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

[x]

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente quiero agradecer a mi familia por todo el apoyo recibido a lo largo de mi vida, así como de mi formación hasta el momento actual.

A mis compañeros residentes por el apoyo para la realización de mi estudio de investigación, en especial a Dra. Yunuen Partida.

A Dr. Miguel Ángel Pastor ya que sin él no habría sido posible la realización del estudio, gracias doctor por su apoyo.

Así como especialmente a mi asesora de tesis y maestra; Dra. María Guadalupe Duarte Arenas, quien ha formado parte importante de mi formación y a lo largo de estos cuatro años mostro apoyo siempre que fue necesitado, así como siendo un ejemplo a seguir para mí, aunado a un gran cariño y respeto hacia ella.

Finalmente le agradezco a Dios por todo lo que me ha dado y permitirme llegar a este punto de mi vida.

ÍNDICE

	Pagina
Resumen	xiii
Introducción	14
Antecedentes	16
Planeamiento del problema	18
Marco teórico	19
Justificación	30
Hipótesis	31
Objetivo general	32
Objetivos específicos	32
Material y Métodos	33
• Diseño del estudio	33
• Población y muestra	33
• Criterios de inclusión	34
• Criterios de exclusión	34
• Criterios de eliminación	34
• Variables:	35
○ Dependiente (s)	35
○ Independiente (s)	35
• Análisis estadístico	40
• Aspectos éticos	40
Resultados	42
Discusión	47
Conclusiones	49
Bibliografía	51
Anexos	54
• Índice de tablas y gráficos	
• Tablas y graficas	
– Carta de consentimiento informado (formato)	
– Hoja de captura de datos (formato)	

RESUMEN

TÍTULO: Uso comparativo de dos esquemas de sulfato de magnesio como neuroprotección fetal en pacientes con riesgo de parto pretérmino en el hospital general Tijuana.

INTRODUCCIÓN: Con el advenimiento de la tecnología, la investigación médica y clínica, en los últimos años se han presentado avances en el manejo de embarazos pretérmino así como aumento de la sobrevida de productos con bajo peso gestacional lo que ha llevado a un aumento en la incidencia y prevalencia de patologías asociadas a alteraciones en el neurodesarrollo.

OBJETIVOS: determinar cuál de los dos esquemas de neuroprotección fetal con sulfato de magnesio presenta mayor beneficio en la reducción de riesgo para el desarrollo de la hemorragia intraventricular y la leucomalacia.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó un estudio longitudinal, analítico, comparativo, prospectivo en pacientes con embarazo de 28 a 34 semanas de gestación que presenten parto inminente atendidas en Hospital General Tijuana del periodo comprendido de agosto de 2015 a diciembre de 2016. Se formaron dos grupos; grupo A con 56 pacientes y grupo B con 55 pacientes. Se les aplicó sulfato de magnesio según el esquema correspondiente, posteriormente se realizó ultrasonido transfontanelar a cada prematuro entre las primeras 24 a 72 horas postnacimiento y un segundo ultrasonido al mes de nacimiento en busca de hemorragia intraventricular y leucomalacia. Se realizó análisis de variables con programa estadístico STATA.

RESULTADOS: en el primer ultrasonido no presentaron hemorragia ($p=0.72$), hemorragia grado 1 ($p=0.195$), hemorragia grado 2 ($p=0.30$), hemorragia grado 3 ($p=0.54$). En el segundo ultrasonido realizado no presentaron hemorragia ($p=0.39$), hemorragia grado 1 ($p=0.70$), hemorragia grado 2 ($p=0.09$), hemorragia grado 3 ($p=0.52$), ningún paciente presentó hemorragia grado 4.

Conclusiones: En presente estudio no se encontró diferencia significativa respecto a la dosis de sulfato de magnesio en la aparición de hemorragia intraventricular o leucomalacia, mostrando datos sin importancia estadísticamente significativa.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de la tecnología, la investigación médica y clínica, en los últimos años se han presentado avances en el manejo de embarazos pretérmino así como aumento de la sobrevivencia de productos con bajo peso gestacional o pequeños en edad gestacional lo que ha llevado a un aumento en la incidencia y prevalencia de patologías asociadas a alteraciones en el neurodesarrollo.

Según la organización mundial de la salud estima cada año nacen a nivel mundial 15 millones de recién nacidos prematuros, la cifra hasta el momento va en aumento, a su vez el nacimiento prematuro a nivel mundial es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos durante la etapa neonatal. Mundialmente la tasa de natalidad en prematuros oscila entre 5 y 18%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México, la tasa de nacimientos prematuros por cada 100 recién nacidos es de 7.3. (Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. 2012)

En el Hospital General Tijuana se reportaron un total de 648 nacimientos con productos prematuros entre las edades de 22 a 36 semanas de gestación, de los cuales 22 fueron de menos de 28 semanas de edad gestacional, siendo la tasa de incidencia de nacimientos pretérmino reportada en 2014 fue de 7.4 x cada 100 nacidos vivos (Reporte gerencial 2014).

Actualmente las tasas de sobrevivencia para productos con peso y edad gestacional extremadamente bajos han incrementado dramáticamente con el advenimiento de cuidados perinatales y unidad de cuidados intensivos neonatales modernos. A su vez las tasas de anomalías neurológicas mayores han presentado un incremento dramático e importante, principalmente alteraciones neurológicas motoras importantes como parálisis cerebral infantil. A menor edad gestacional mayor es el riesgo de desarrollo de alteraciones cerebrales las cuales constituyen la base de las

alteraciones en el neurodesarrollo (McPherson J.A., MD, Rouse D.J., MD, MSPH, Grobman W.A., MD, MBA, Palatnik A., MD, Stamilio D.M., MD, MSCE, 2004).

La prevalencia mundial reportada se encuentra en 2 a 3 casos por cada 1000 nacidos vivos (Argüelles P.P., 2008) siendo los más afectados los varones, en México la incidencia reportada según los datos obtenidos de la secretaria de salud de 1998 a 2002 se reportó en 3 casos nuevos por cada 1000 nacidos vivos (GPC, 2009).

ANTECEDENTES

Se estima que el riesgo de una paciente desarrolle parto previo a su fin oscila entre el 6 y el 10%. Anualmente a nivel mundial nacen 15 millones de prematuros, el 84% ocurre entre la semana 32 y 36, el 10% de la semana 28 a 32, así como otro 5% ocurre en menores de 28 semanas de gestación. En los Estados Unidos en el 2011 se presentaron 11.7% de los nacimientos como prematuros. En México se estima la tasa de prematuros de 7.3 por cada 100 nacidos vivos (Lockwood CJ, 2015).

Dentro de las principales causas de aumento de nacimientos prematuros se encuentra la alta tasa de embarazos múltiples, los cuales se encuentran asociados al uso de las técnicas de reproducción asistida, el 50% de los embarazos gemelares no llegan a su fin, presentando parto prematuro (Mandy, G.T. 2015).

Los productos prematuros, en especial los menores de 28 semanas de gestación presentan una amplia gama de complicaciones, así como una mayor morbilidad. Dentro de los factores de riesgo para mayor morbilidad y mortalidad son la edad gestacional, peso al nacer, Apgar bajo y enfermedades asociadas. En estudios de seguimiento realizados en México y el resto del mundo dentro de las complicaciones más graves que se han observado se encuentran alteraciones en sistema nervioso central, entre las cuales predominan déficit en el neurodesarrollo (Lockwood C.J., 2015).

Productos con nacimientos prematuros tienen un mayor riesgo de parálisis cerebral, déficit neurosensorial, alteraciones en el aprendizaje, patologías respiratorias en comparación con los infantes nacidos a término. A su vez la morbilidad asociada se continúa hasta la vida tardía lo que genera un gasto importante a la familia (OMS, 2010).

Estudios epidemiológicos han mostrado que la sobrevivencia de los productos prematuros ha incrementado significativamente en los últimos años, pero con mayores secuelas asociadas al neurodesarrollo dentro de las que se encuentran

parálisis cerebral infantil, retraso mental, crisis convulsivas, epilepsia (Dong Y., Chongqing J.Y., 2011). Este incremento dramático observado en la sobrevivencia de productos prematuros se haya relacionado a la evolución su manejo, el advenimiento de los avances en la perinatología y las unidades de cuidados intensivos neonatales (Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S., 2009).

En un estudio de cohorte retrospectivo conducido en los Estados Unidos, el cual fue conducido entre 1995 y 2002, se relacionó a los productos prematuros con un incremento del riesgo de 3 a 1.47 más probabilidades de presentar parálisis cerebral, así como 5.5 más riesgo de presentar retraso mental, al ser comparados con productos los cuales nacieron a término (Dong Y., Chongqing J.Y. 2011).

La incidencia a nivel mundial de parálisis cerebral infantil oscila entre 5 a 15%, aproximadamente otro 25% presentara algún otro grado de alteración neurológica (GPC 2009). A nivel mundial la incidencia es de 2 a 2.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, frecuentemente los más afectados son los varones. En México la secretaria de salud reporta que la tasa de incidencia fue de 3 casos por cada 10000 nacidos vivos. El *sistema nacional para el desarrollo integral de la familia*, atendieron del 2000 al 2008, 22213 pacientes con parálisis cerebral (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud nos refiere que cada año a nivel mundial se presentan 15 millones de nacimientos prematuros, así como que una de las principales causas de muerte en estos productos es asociado a la prematuridad.

En el Hospital General de Tijuana en el 2013 la tasa de nacimientos que se reportó en prematuros, abarcando desde la semana de gestación 22 hasta la 36.6 fue de 7.4 prematuros por cada 100 nacidos vivos, similar a lo reportado por la organización mundial de la salud en México para el 2012.

Sabemos que dentro de las primeras causas de muerte neonatal se encuentran asociadas a prematuridad, sin embargo en los sobrevivientes son múltiples las secuelas que pueden presentarse, dentro de estas las patologías asociadas al neurodesarrollo, principalmente parálisis cerebral infantil. Sabemos actualmente que los productos prematuros presentan tres veces más riesgo de parálisis cerebral infantil, así como 5 veces más riesgo de retraso mental, en comparación con los nacidos a término.

Las lesiones cerebrales que se encuentran asociadas a alteraciones del neurodesarrollo en los prematuros son la leucomalacia y la hemorragia intraventricular.

Actualmente y a pesar de la tasa de incidencia de partos prematuros en Hospital General Tijuana, en el servicio de ginecología y obstetricia no se encuentra protocolizado su aplicación, ni la dosis a la cual debe de ser aplicada.

¿Cuál de los dos esquemas de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal en pacientes con riesgo de parto pretérmino inminente se encuentra mejor asociada a disminución de hemorragia intraventricular y leucomalacia?

MARCO TEÓRICO

El nacimiento prematuro continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en el embarazo y representa un reto para los médicos involucrados en el manejo de estos pacientes (GPC, 2010).

El parto prematuro lo vamos a definir como aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación, es decir de la semana 28 a 36.6 (Mandy, G.T. 2015).

Los diferentes grados de prematuridad se definen en base a la edad gestacional o del peso del producto al nacimiento (Mandy, G.T. 2015).

La siguiente clasificación se basa en el peso:

Peso bajo al nacimiento	Menos de 2500gr
Peso muy bajo al nacimiento	Menos de 1500gr
Peso extremadamente bajo al nacimiento	Menos de 1000gr

En base a edad gestacional:

Producto pretérmino tardío	Semana 34 y 36.6
Producto muy prematuro	Semana 24.1 y 32
Productos extremadamente prematuros	Semana menor a 24

Existen diversos factores de riesgo asociados a parto pretérmino, dentro de los más importantes destacan el hecho de contar con el antecedente de parto pretérmino previo, es decir que en un embarazo previo haya presentado nacimiento antes de la semana 37 de gestación, según algunos estudios el riesgo llega a ser de 22%, en

comparación de quienes nunca lo han presentado, que corresponde al 9%. 2.5 veces más riesgo que la población en general (Laughon K.S., Albert P.S., Leishear K., Mendola P, 2014)

Dentro de otros factores de riesgo asociados se encuentra las infecciones de cualquier tipo, siendo las cervicovaginitis y las infecciones en vías urinarias las más frecuentes (Brocklehurst P.1999), también algunos factores de riesgo ambientales han sido relacionados como el peso materno bajo o la obesidad (Robinson J.N., MD Norwitz E.R., 2015), fumar, uso de sustancias ilícitas, así como el periodo intergenésico corto (Lams J., MD, Dildy G., MD, Macones G., MD, Silverman N., 2012). La ausencia de control prenatal se ha identificado consistentemente como un factor de riesgo para desarrollar parto pretérmino (Robinson J.N., MD Norwitz E.R., MD, 2015).

Las comorbilidades maternas juegan un papel en los nacimientos pretérmino, ya que estas condicionan complicaciones que en ocasiones llevan a la indicaciones medica de interrupción del embarazo antes de ser a término, como lo son la diabetes pre o gestacional, así como los estados hipertensivos asociados al embarazo. La obesidad por sí misma no se encuentra relacionada a amenaza de parto pretérmino, pero si se relaciona con la diabetes y los estados hipertensivos (Ovalle A., Kakarieka E., Rencoret G., Fuentes A., Del Río M.J. & Cols. 2012).

La edad materna en extremos de la vida, es decir mayores de 35 años y adolescentes, confiere por sí misma un riesgo obstétrico, que las hace más susceptible a múltiples complicaciones dentro de las que se encuentran anomalías fetales, enfermedades asociadas al embarazo o patologías preexistentes (Amaro F, Ramos M.Y., Mejías N.M., Cardoso O., Betancourt R., 2006).

El 80% de los nacimientos pretérmino ocurren de manera espontánea y ruptura de membranas, el otro 20% ocurre por alguna indicación materna o fetal para la finalización del embarazo (Mandy, G.T. 2015).

Dentro de la fisiopatología de parto prematuro se encuentran: activación de eje hipotálamo- hipófisis- glándula adrenal, infección, hemorragia decidual, distensión uterina patológica (Mandy, G.T. 2015).

De todas las muertes neonatales tempranas, es decir que ocurren en los primeros 7 días de vida, no relacionado a malformaciones congénitas, el 28% se encuentran relacionadas a parto prematuro (OMS, 2010).

Los productos pretérmino tardíos tienen un mayor riesgo de morbilidad que los productos con nacimientos a término. Debido a que los desórdenes neonatales se elevan a la menor edad gestacional la inmadurez representa el pilar central en la patogénesis de las complicaciones presentadas en los prematuros. Según estudios realizados se ha observado que un producto pretérmino tardío tiene siete veces más probabilidades de presentar una complicación que un a término (Dong Y., Chongqing J.Y., 2011).

La información disponible sugiere que el distrés respiratorio, la hipertensión pulmonar persistente, la hiperbilirrubinemia, la hemorragia interventricular, sepsis, deshidratación, hipoglicemia, la dificultad para la alimentación es más frecuente en los productos pretérmino en comparación a productos a término (Dong Y., Chongqing J.Y., 2011).

Conocemos que dentro del manejo para una paciente con amenaza de parto pretérmino así como con riesgo de parto prematuro, se encuentran indicada la aplicación de esteroides, entre estos están ampliamente estudiados betametasona y dexametasona para disminuir riesgo de complicaciones sobre todo de tipo pulmonares relacionadas a prematurez.

El uso de corticoesteroides como terapia antenatal puede ayudar a prevenir diferentes secuelas asociadas a la prematurez como el síndrome de distrés respiratorio y hemorragia interventricular. Los regímenes recomendados consisten en aplicar a la madre dexametasona 6 mg intramuscular (IM) cada 12hrs por 4 dosis o betametasona 12 mg IM cada 24hrs por 2 dosis. Al ser comparados con el placebo ambos regímenes han demostrado disminuir la incidencia de síndrome de distrés

respiratorio en el prematuro. Algunos estudios han comparado el efecto de ambos esteroides in útero. Además sabemos que existe una relación respecto a su efecto sobre la hemorragia interventricular, pero se desconoce el efecto que podría tener sobre la leucomalacia periventricular (Baud O., M.D., Foix-L'hélias L., M.D., Kaminski M., M.S.C., Faudibert, M.D., Jarreau P.H., M.D. 1999). En el año 2013 la revista Cochrane realiza una revisión sistemática en la cual se compara los diferentes corticoesteroides, dexametasona y betametasona, así como los regímenes conocidos de estos en mujeres con riesgo de parto pretérmino. En este estudio se analizaron 12 ensayos clínicos, de los cuales se concluyó que no había una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos fármacos en cuanto a muerte neonatal o síndrome de distrés respiratorio, sin embargo se observó una diferencia significativa en la reducción de hemorragia ventricular con el uso del esquema de dexametasona, al ser comparada con betametasona (Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA., 2013).

Los productos pretérminos, aun siendo tardíos, quienes sobreviven, no deben de ser vistos como el resto de la población pediátrica en general, ya que presentan un mayor riesgo de problemas en el desarrollo tardío, dentro de los que se encuentran secuelas en el neurodesarrollo debido a que el cerebro es el órgano más susceptible a la inmadurez (Dong Y., Chongqing J.Y., 2011).

El mecanismo por lo cual ocurre esto, no es del todo conocido, pero se asocia a cerebro inmaduro, secundariamente asociado a daño cerebral inducido por varias alteraciones neonatales, particularmente asociado a la continuación de la mielinización que ocurre en el final del embarazo. Se estima que en las últimas seis semanas de desarrollo cerebral son críticas e importantes para el crecimiento y desarrollo cerebral, particularmente la mielinización, así como en las siguientes 24 semanas postnatal (Dong Y., Chongqing J.Y., 2011)

La lesión cerebral que se presenta en el producto prematuro es un importante problema en la actualidad. Del 80 al 85% de los prematuros con peso inferior a 1500gr sobreviven (GPC, 2009).

La parálisis cerebral se describe como un grupo de trastornos permanentes del desarrollo, movimiento, postura, atribuible a alteraciones no progresivas que ocurren en el producto prematuro (GPC, 2009).

Al centrarnos en la población más susceptible, es decir menores de 28 semanas de gestación o peso de menos de 1000 gr.

Las lesiones cerebrales que habitualmente se asocia a déficit espástico, con o sin déficit intelectual, son la leucomalacia periventricular e infarto hemorrágico periventricular el cual ha sido considerado como complicación de una hemorragia de la matriz germinal (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

La ventriculomegalia posthemorrágica, la necrosis neuronal selectiva y las lesiones cerebrales isquémicas focales son entidades neuropatológicas observadas en el niño prematuro (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

La ultrasonografía cerebral es probablemente la herramienta que más ha contribuido al desarrollo del conocimiento de muchas de estas complicaciones neuropatológicas (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

La leucomalacia periventricular así como el infarto hemorrágico periventricular son las dos entidades de mayor importancia debido a la trascendencia, pequeños infartos periventriculares se pueden visualizar en algunos prematuros. La lesión de la sustancia blanca es importante debido a que presenta una influencia sobre el desarrollo de la sustancia gris cortical (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

La leucomalacia periventricular se refiere a la necrosis de la sustancia blanca y su asociación con el infarto intraventricular y la hemorragia de la matriz germinal es comprensible debido a que estas complicaciones conllevan a isquemia perinatal las cuales van a lesionar la matriz germinal y la sustancia blanca periventricular (Cabañas F., Pellicer A., 2008).

El sustrato neuropatológico del infarto hemorrágico periventricular es una necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periventricular. Este es detectado en aproximadamente en 15% de los prematuros que presentan una hemorragia de la

matriz germinal y la hemorragia interventricular, se encuentra asociado a hemorragias abundantes, esto a su vez causa obstrucción de las venas terminales y congestión venosa periventricular, lo que de manera secundaria va a producir isquemia periventricular e infarto periventricular hemorrágico (Lockwood C.J., 2015). Como ya fue comentado anteriormente el diagnóstico de ambas entidades se establece mediante ultrasonografía cerebral.

Clásicamente, el sulfato de magnesio ha sido utilizado en la obstetricia como un neuroprotector para paciente con preeclampsia/eclampsia, así como su uso como tocolítico, sin embargo en los último años a nivel mundial se han realizado revisiones sistematizadas donde se ha observado para esto último no ha presentado gran eficacia, por lo que actualmente su uso se encuentra difundido a nivel mundial para su uso como neuroprotector materno.

En los años 80's y 90's varios estudios retrospectivos mostraron una asociación entre la exposición neonatal a este y su reducción en la incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos de muy bajo peso y prematuros. Posteriormente a esto se han continuado realizando estudios multicéntricos controlados con placebo que confirmaron esta asociación. En el año 2009 Cochrane realiza una publicación sobre una revisión a partir de los estudios realizados previamente los cuales pudieron concluir que el tratamiento prenatal con sulfato de magnesio administrado a mujeres con riesgo de parto prematuro inminente reducía de manera importante el riesgo de parálisis cerebral y de disfunción motora grosera en el recién nacido por debajo de 34 semanas (Manzanares S., Moreno M.D., Durán M.D., Ramírez A., 2012).

En el año 2008 Rouse y cols. Encontraron que la aplicación de sulfato de magnesio antenatal en mujeres con riesgo de parto prematuro inminente reduciría el riesgo de parálisis cerebral en los infantes sobrevivientes. Sin embargo en este estudio el autor no realizó evaluación de la dosis óptima de manejo, así como la duración de este. Actualmente no se tiene completamente establecida la dosis optima ni la duración de la infusión de sulfato de magnesio, sin embargo el comité de práctica de obstetricia, así como la sociedad de medicina materno fetal refieren que hasta el momento se cuenta con evidencia suficiente que sugiere que el uso de sulfato de

magnesio como neuroprotector fetal administrado de manera antenatal en paciente con riesgo de parto inminente, sobre todo partos muy prematuros, reduce el riesgo parálisis cerebral, alteraciones en el neurodesarrollo en los infantes que sobreviven (McPherson J.A., MD, Rouse D.J., MD, MSPH, Grobman W.A., MD, MBA, Palatnik A., MD, Stamilio D.M., MD, MSCE, 2004).

Del 2002 al 2008 se realizaron 5 estudios aleatorizados con el uso de sulfato de magnesio como neuroprotección antenatal. En el 2009 se publicaron 3 metaanálisis los cuales concluyeron que el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector el cual era administrado de manera antenatal se relacionaba con menor riesgo de parálisis cerebral en los infantes sobrevivientes (SOGC 2011).

Mundialmente el uso del sulfato de magnesio es una realidad y se cuenta con guías de manejo de este. En el 2010 se publicó la guía de práctica clínica de Australia para el uso de sulfato de magnesio como neuroprotección antenatal en pacientes con riesgo de parto prematuro inminente. En ese mismo año el Colegio Americano de Ginecoobstetricia emite un comité de opinión sobre el mismo tópico, donde fijaron que existía actualmente información y evidencia suficiente para su uso (SOGC, 2011).

El mecanismo de acción del sulfato de magnesio en esta condición no es del todo conocido pero se han propuesto hasta el momento varios mecanismos (Manzanares S, Durán M, Ramírez A, 2012):

- Estabilización hemodinámica: estabiliza presión sanguínea, reduce la vasoconstricción de las arterias cerebrales y restablecimiento de la perfusión cerebral en los neonatos prematuros.
- Estabilización neuronal así como 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 la isquemia.

- 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.
- Propiedades antiinflamatorias: Posterior a la isquemia se liberan citoquinas en las primeras horas (interleucina-1 β ; factor de necrosis tumoral- α) que conducen a la apoptosis celular.

Dosis de manejo

Desde que se inició el estudio de sulfato de magnesio (SO₄Mg) como neuroprotección fetal los esquemas de manejo que se han estudiado han sido los mismos que los propuestos como neuroprotectores maternos en casos de preeclampsia-eclampsia.

Actualmente los estudios han sido encaminados a dos esquemas de manejo, el primero, y el más utilizado, iniciados con 4 gr de dosis de carga y posteriormente 1 gr por hora, esquema conocido como Zuspan. Un segundo esquema también utilizado en caso de preeclampsia-eclampsia, con dosis de carga de 6gr, seguido de 2gr por hora, esquema propuesto para neuroprotección materna por Dr. Sibai.

Hasta el momento en los estudios que se han realizado en donde se comparan ambos esquemas de manejo, no se han reportado diferencias significativas entre ambos de acuerdo a la revisión realizada por Cochrane en 2009 (Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D, 2009).

En el Hospital Universitario Clínic, en Barcelona, se cuenta con un protocolo de manejo que consiste en iniciar el sulfato de magnesio en paciente con embarazos de entre 24 y 32 semanas de gestación, cuando se presentó riesgo de parto inminente en las siguientes 4 a 6 horas, con el esquema de Zuspan. Si el parto no se presentó después de 12 horas de infusión de este, entonces se revalorar y se propone lo siguiente:

- Si persistió el riesgo de parto prematuro inminente y no se ha estabilizado el cuadro, se mantuvo la dosis de mantenimiento tanto como fue necesario puesto que el objetivo es que el nacimiento se produzca bajo niveles de SO_4Mg .
 - Si después de que completo y paro la infusión de SO_4Mg , reaparecen signos de parto inminente (progresión de las condiciones de parto), se valoró el tiempo transcurrido desde la finalización de la misma.
- Si transcurrieron ≥ 6 horas: se repitió el esquema completo (dosis de carga y mantenimiento) y se mantiene hasta el parto o un máximo de 12 horas. - Si hace < 6 horas: se reinstauro la dosis de mantenimiento.
- En las finalizaciones electivas < 32 semanas, se mantuvo la perfusión durante aproximadamente 4 horas previamente al parto. Si la paciente se encuentre ingresada en la Sala de Hospitalización se trasladará al área de tococirugía para la administración del SO_4Mg y monitorización materno fetal previa a la finalización electiva.
- Cesárea electiva: se llevó a la paciente a la unidad de tococirugia a las 6 horas y se administró tanda completa (dosis de carga y mantenimiento).
- Maduración cervical: se inició tanda de tratamiento en función de las condiciones obstétricas, valorando que es deseable mantener 4 horas como mínimo la perfusión de mantenimiento (Hosp, Clinic Barcelona, 2014).

Los posibles efectos adversos del fármaco hacia la madre ya son ampliamente conocidos y estudiados, así como la monitorización que requiere la madre, debido a su amplio uso en las pacientes con preeclampsia-eclampsia.

Los ya conocidos son diaforesis, rubor, náusea, cefalea. Muchos pacientes pueden presentar efectos secundarios después de la infusión por más de 60 minutos, sin embargo los efectos severos de toxicidad como dificultad respiratoria, paro cardíaco, son muy raros.

El sulfato de magnesio cruza la placenta placentaria, la concentración presente en el cordón umbilical es similar a la presente en la circulación materna. A nivel fetal se presenta un leve descenso en la frecuencia cardiaca fetal basal, así como disminución en la variabilidad de esta, la cual no repercute en el producto y no tiene importancia clínica. Hasta el momento no se han reportado efectos secundarios en el producto.

Existe suficiente información, estudios, bibliografías, las cuales recomiendan su uso.

En el año 2009 se publica en la revista Cochrane *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review)* en donde se realizó revisión de 5 estudios, uno de Australia y Nueva Zelanda Crowther 2003, dos de Estados Unidos Mittendorf 2002 y Rouse 2008, uno de Francia Marret 2006, uno más realizado a nivel mundial con predominio en países desarrollados Magpie 2006, estudio en el cual se encontraron 6145 neonatos, de lo cual los autores concluyeron que para la práctica, la evidencia actual soporta el papel del uso de sulfato de magnesio en pacientes con riesgo de parto pretérmino para la neuroprotección antenatal in útero contra el riesgo de la parálisis cerebral infantil (Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D, 2009).

A nivel mundial se encuentra aprobado su uso, sobre todo en países de primer mundo. Diferentes escuelas, colegios recomiendan su uso con los esquemas de aplicación ya mencionados anteriormente, que hasta el momento no se ha establecido la mejor dosis ni el tiempo de administración óptimo. Todo esto con el fin de mejorar la sobrevivencia de los productos pretérmino, disminuir la morbilidad y otorgar el beneficio sin aumentar el riesgo de mortalidad en el intento de este.

La Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia publicaron en 2010 la guía de práctica clínica para el uso de sulfato de magnesio como neuroprotección fetal para productos pretérmino en la cual se describen las indicaciones para su uso, así como las dosis de este (SOGC, 2011).

En diciembre del 2011 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia se publica el protocolo para uso de sulfato de magnesio en la neuroprotección fetal en la cual presentan la evidencia mundial sobre su uso y establecen que el beneficio de su empleo se encuentra bien establecido y se establecen las indicaciones para su uso, la duración de este, dosis de tratamiento y la indicaciones para retratamiento (SEGO, 2011).

En 2010, The Australian Research Centre for Health of Women and Babies, The University of Adelaide, publican guías de práctica clínica para el uso de sulfato de magnesio, llevando por nombre *Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child national clinical practice guidelines* en el cual establecen las indicaciones para su uso (CPG, 2010)

Actualmente se cuenta con estudios aleatorizados, los cuales ya han sido mencionados, así como meta análisis, los cuales apoyan y respaldan el uso del sulfato de Magnesio para la neuroprotección fetal en pacientes con riesgo de parto inminente con el fin de disminuir el riesgo de secuelas motoras neurológicas en el recién nacido.

Se cuenta hasta el momento con dos esquemas de manejo de sulfato de magnesio en pacientes con riesgo de parto pretérmino inminente en las próximas 24 horas, los cuales fueron utilizados de inicio para el manejo de las pacientes con eclampsia-preeclampsia, hasta el momento no hay suficiente evidencia para establecer o asegurar que un esquema de aplicación es mejor que el otro, así como tampoco se encuentra completamente dictaminado el tiempo que debe de ser administrado. Habitualmente las lesiones cerebrales, que generalmente se acompañan de déficit motores son la leucomalacia periventricular y la hemorragia intraventricular (McPherson J.A., MD, Rouse D.J., MD, MSPH, Grobman W.A., MD, MBA, Palatnik A., MD, Stamilio D.M., MD, 2004), (Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D, 2009).

Se debe de tener una visión amplia de las lesiones que causan alteraciones en el neurodesarrollo y con posterior discapacidad.

JUSTIFICACIÓN

Mundialmente ha habido un aumento dramático e importante de prematuros en los últimos 20 a 30 años, los cuales salen de la vida extrauterina a edades gestacionales tempranas, presentando la mayor parte de estos, su ingreso al servicio de unidad de cuidados Intensivos neonatal (UCIN), realizándose por parte de los médicos la atención de estos recién nacidos, sin embargo sabemos actualmente, de manera paralela al incremento de la sobrevivencia de estos productos, se ha presentado un aumento de casos de parálisis cerebral (Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, 2009).

Sabemos actualmente las lesiones base para la aparición de alteraciones en el neurodesarrollo consisten en hemorragia intraventricular y leucomalacia (Cabañas F., Pellicer A. (2008).

El uso de sulfato de magnesio en pacientes con embarazo pretérmino inminente se ha asociado con una disminución de complicaciones neurológicas neonatales tempranas como hemorragia intraventricular, leucomalacia y secuelas como la parálisis cerebral infantil y déficit cognitivo. Pese a la gama tan amplia de información sobre el beneficio del sulfato de magnesio en este problema de salud pública, actualmente en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Tijuana no se ha implementado como parte del manejo en pacientes con riesgo inminente de parto pretérmino. Al realizar el presente estudio de investigación se pretende dar a conocer el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en este tipo de población vulnerable a alteraciones neurológicas y concientizar al personal médico adscrito y becario sobre su utilización futura. Así como establecer un protocolo para su uso y aplicar la dosis con la cual se encuentre un mayor beneficio, de esta manera reducir la morbilidad neurológica asociada a la prematuridad.

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe menor riesgo de leucomalacia y hemorragia intraventricular en pacientes con trabajo de parto pretérmino entre las 28-34 semanas utilizando el esquema de mayor dosis de sulfato de magnesio respecto al esquema de menor dosis.

HIPÓTESIS NULA

No existe menor riesgo de leucomalacia y hemorragia intraventricular en pacientes con trabajo de parto pretérmino entre las 28-34 semanas utilizando el esquema de mayor dosis de sulfato de magnesio respecto al esquema de menor dosis.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuál de los dos esquemas de neuroprotección fetal con sulfato de magnesio presenta mayor beneficio en la reducción de riesgo para el desarrollo de la hemorragia intraventricular y la leucomalacia, en pacientes que cursan con embarazo entre las semanas 28 y 34 de gestación en el Hospital General Tijuana.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia con el uso del esquema de 4 gr de impregnación seguidos de 1 gr/ hora de mantenimiento con sulfato de magnesio.
2. Examinar la reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia con el uso del esquema de 6 gr de impregnación seguidos de 2 gr/ hora de mantenimiento con sulfato de magnesio.
3. Conocer la prevalencia de para parto pretérmino en pacientes atendidas en el hospital general Tijuana.

CAPITULO II

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1. Tipo de estudio:
Estudio longitudinal, analítico, comparativo, prospectivo

2. Universo de estudio:
Pacientes que cursen con embarazo de 28 a 34 semanas de gestación que presenten riesgo de parto inminente en las siguientes 24hrs de Hospital General Tijuana.

3. Tamaño de la muestra:
Población: 155 pacientes
Tamaño de muestra: 111 pacientes
Nivel de confianza del 95%
Intervalo de confianza: 0.5%
<http://www.surveysoftware.net/sscalce.htm>
Dos grupos.

Grupo 1 representado por 56 pacientes

Grupo 2 representado por 55 pacientes

Ambos grupos se someterán al uso de sulfato de magnesio antenatal, cada uno con algunos de los dos esquemas descritos previamente.

4. Forma de asignación de la muestra:
Aleatorizada simple

5. Características de los sujetos.

Pacientes que cursen con embarazo de 28 a 34 semanas de gestación que presenten riesgo de parto inminente en las siguientes 24 horas en el Hospital General Tijuana.

6. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con embarazo de 28 a 34 semanas de gestación
- Trabajo de parto activo con dilatación de más de 4cm de dilatación
- Con o sin ruptura prematura de membranas
- Indicación para nacimiento en las siguientes 24 horas
- Embarazos únicos

Criterios de exclusión

- Contraindicación materna para recibir sulfato de magnesio
- No aceptar participar en el estudio
- Malformaciones fetales mayores incompatibles con la vida

Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten reacción alérgica al medicamento
- Paciente que no desee continuar en el estudio
- No se pueda dar seguimiento al neonato posterior a nacimiento

7. Método de recolección de datos

Interrogatorio directo a la madre

Revisión de expediente clínico del neonato

8. Variables

Dependiente:

Hemorragia intraventricular: hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo con dos lugares de extensión intraventricular y espacio subaracnoideo. Medición con ultrasonido cerebral. Escala categórica ordinal.

Leucomalacia periventricular: infartos periventriculares, posiblemente isquémicos con localización dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Medición con ultrasonido cerebral. Escala nominal dicotómica.

Independiente:

Sulfato de magnesio: El sulfato de magnesio (MgSO₄) es un medicamento utilizado como neuroprotector fetal. Se aplicara con dos esquemas: primero con 4 gr de dosis de carga y posteriormente 1 gr por hora. Segundo esquema también utilizado dosis de carga de 6gr, seguido de 2gr por hora. Escala nominal dicotómica.

Edad materna: Tiempo de vida expresado en años. Edad de la paciente expresado en años al momento del parto pretérmino. Escala cuantitativa discreta.

Edad gestacional: Edad de la gestación expresada en semanas al momento del parto pretérmino inminente corroborada por fecha de última regla y ultrasonido del primer trimestre. Escala cuantitativa continúa.

Parto pretérmino: expulsión del producto de la concepción y las membranas fetales después de la semana 27 antes de la semana 36.6 de gestación en embarazos previos. Escala nominal dicotómica.

Número de consultas de atención prenatal: cantidad de consultas prenatales. Escala cuantitativa discreta.

Duración de la aplicación de sulfato de magnesio: Tiempo de administración del medicamento hasta nacimiento del producto. Medido en horas. Escala cuantitativa continúa.

Trabajo de parto prematuro activo: paciente la cual presenta actividad uterina con intensidad, duración y frecuencia para producir dilatación, con un embarazo de la semana 28 a 34 de gestación, mayor a 4cm. Escala nominal dicotómica.

Dilatación al momento del ingreso: grado de dilatación cervical expresada en centímetros al ingreso al servicio. En escala cuantitativa discreta.

Ruptura de membranas pretérmino: Discontinuidad o no en las membranas fetales a su ingreso al HGT cuyo diagnóstico se realiza de manera clínica o a través de cristalografía. Escala nominal dicotómica.

Toxicomanías: consumo de drogas ilícitas durante la gestación o previo a esta. Escala nominal dicotómica.

Droga ilícita. Cualquier sustancia que, al interior de un organismo viviente, puede modificar su percepción, estado de ánimo, cognición, conducta o funciones motoras. Tipo de droga que manifieste haber utilizado la paciente. Escala de medición nominal politómica.

Tabaquismo: antecedente de consumo de cigarrillos previo al embarazo o a lo largo de la gestación. (Número de cigarrillos por día). Escala cuantitativa discreta.

Patologías crónicas: paciente la cual previo al embarazo presenta una condición crónica asociada. Escala nominal dicotómica.

Diabetes pregestacional: paciente la cual previo al embarazo ya cuenta con el diagnóstico médico establecido. Escala nominal dicotómica.

Diabetes gestacional: paciente la cual durante el embarazo se le diagnóstico diabetes, independiente de la edad gestacional. Escala nominal dicotómica.

Estado hipertensivo del embarazo: paciente la cual al ingreso al servicio o previo a este cuenta con diagnóstico médico de hipertensión en sus diferentes tipos. Escala categórica ordinal.

Inductores de maduración pulmonar: si la paciente recibió en este embarazo la aplicación de inductores de maduración pulmonar, los cuales se definen como la administración de esteroides previo al nacimiento para acelerar la maduración pulmonar fetal. Escala nominal dicotómica

Administración de esquemas de maduración pulmonar. Escala nominal dicotómica.

Edad neonatal: tiempo de edad expresado en semanas utilizando la escala de Capurro. Escala cuantitativa continua.

Apgar: prueba de evaluación del cuadro vital de un neonato la cual es valorada al minuto y a los 5 minutos, el cual valora cinco parámetros los cuales son: tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, actividad refleja y tono, a cada variable se le otorga un valor, se suman y se obtiene un número final. Escala cuantitativa discreta.

Silverman - Anderson: sistema que permite mediante la evaluación de 5 parámetros clínicos, determinar la presencia o ausencia de dificultad respiratoria, para la obtención del puntaje total, se le asigna a cada parámetro un valor de 0, 1 o 2 luego, se suman los puntajes parciales obtenidos de la evaluación de cada parámetro para así obtener el puntaje total que determinara el grado de dificultad respiratoria. Escala cuantitativa discreta.

Peso al nacimiento: peso del neonato inmediatamente después de su nacimiento expresado en gramos. Escala cuantitativa discreta.

Diagnostico al nacimiento: diagnósticos asignados al nacimiento del neonato, asignado en cunero de transición. Escala nominal politómica.

Días de estancia intrahospitalaria: número de días transcurridos desde el nacimiento del neonato hasta su egreso del servicio de pediatría. Escala cuantitativa discreta.

Diagnóstico de patologías durante su estancia hospitalaria: diagnósticos otorgados desde su nacimiento hasta su egreso. Escala nominal politómica.

Diagnóstico principal de egreso: patologías con mayor impacto en la morbilidad del neonato. Escala nominal politómica.

Ultrasonido cerebral: estudio de imagen neurológico realizado en neonatos el cual se realiza principalmente a través de la fontanela anterior. Se buscara imágenes sugestivas de leucomalacia y hemorragia intraventricular. Escala categórica ordinal.

PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN

1. Ingreso de paciente a tococirugía con embrazo de 28 a 34 semanas de gestación corroborados con ultrasonido obstétrico y fecha de ultima regla.
2. Se invitara a formar parte de estudios, una vez que la paciente haya cumplido con criterios de inclusión
3. Firma de consentimiento informado
4. Se aplicara esquema de sulfato de magnesio según el esquema que corresponda, dado por la aleatorización previamente establecida y que a continuación se presenta.

1	B	38	B	75	A
2	A	39	B	76	B
3	A	40	A	77	A
4	B	41	B	78	B
5	A	42	A	79	B
6	A	43	B	80	B
7	B	44	A	81	B
8	B	45	A	82	A
9	A	46	B	83	A
10	A	47	A	84	B
11	A	48	A	85	B
12	A	49	B	86	B
13	B	50	B	87	B
14	A	51	B	88	A
15	A	52	A	89	B
16	B	53	A	90	B
17	A	54	B	91	B
18	A	55	A	92	A
19	A	56	B	93	B
20	A	57	B	94	A
21	A	58	A	95	A
22	B	59	B	96	A
23	A	60	B	97	B
24	B	61	A	98	A
25	A	62	B	99	A
26	A	63	B	100	B
27	A	64	A	101	B
28	B	65	B	102	B
29	B	66	A	103	A

30	B	67	B	104	B
31	B	68	B	105	A
32	B	69	A	106	A
33	B	70	A	107	B
34	A	71	A	108	B
35	A	72	A	109	B
36	A	73	A	110	A
37	B	74	A	111	A

5. Dosis de esquema:

A: impregnación: 4gr sulfato de magnesio, mantenimiento 1gr por hora

B: impregnación 6gr sulfato de magnesio, mantenimiento 2gr por hora

Si transcurren más de 12 horas y no se ha presentado parto, este será suspendido. Si reinicia con riesgo de parto inminente han transcurrido menos de 6 horas no se reiniciara impregnación, si han transcurrido más de 6 horas, se reiniciara impregnación.

6. Durante la aplicación de esto se mantendrá a la paciente con diuresis horaria, así como monitoreo cardíaco materno.
7. Una vez interrumpido el embarazo se entregara producto a pediatría.
8. Se dará seguimiento en su evolución durante la estancia hospitalaria valorando las variables ya determinadas.
9. Se realiza ultrasonido transfontanelar por medico radiólogo Dr. Miguel Ángel Pastor, adscrito al departamento de radiología del hospital general de Tijuana, realizado a prematuro en las primeras 24 a 72 horas y uno al mes de vida. Vigilancia hasta su egreso hospitalario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PLANEADO

Estadística descriptiva de las variables independientes se realizara medidas de tendencia central, promedios, desviación estándar, percentiles. Se realizará un análisis bivariado para evaluar la asociación entre el uso de los diferentes esquemas de sulfato de magnesio y el riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular y leucomalacia por pruebas de normalidad (Shapiro Wilks). Se realizara regresión logística de las variables de hemorragia intraventricular y leucomalacia que resulten con significancia estadística respecto a los factores de riesgo para padecerla. Se considerará un nivel de confianza del 95% y significancia estadística con P valor $\leq$ 0.05.

ASPECTOS ETICOS

Consideraciones éticas y prevención de riesgo

La investigación se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. titulo segundo, capítulo I, artículo 13, 14 fracción I; VI; y VII, artículo 16, 17 fracción II y artículo 21 (Secretaría de Salud, 1987)

Artículo 13. Se establecieron normas de respeto durante el desarrollo de la entrevista y de todos los procedimiento, es decir se efectuaron en un marco de respeto al principio de la dignidad humana, derecho a ser informado acerca de la naturaleza del estudio, el derecho de no participar y de las responsabilidades del investigador. El respeto a la dignidad humana se basó en el principio de No-malevolencia y de benevolencia, evitando daños y procurando el bienestar de los participantes y en el principio de doble efecto, buscando un efecto beneficioso en que la investigación y su propia intención aseguraron que no existieron efectos secundarios desproporcionados respecto al bien que se buscó. Se garantizó que el personal conocía este respeto a la dignidad humana de acuerdo al principio de integridad, que requirió de un comportamiento determinado por la honestidad profesional y la toma de decisiones con respeto a sí mismo.

Artículo 14. Fracción I. Se contó con consentimiento informado y por escrito del participante.

Artículo 14. Fracción VI. La investigación se realizó por profesionales de medicina con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano contando con los recursos necesarios que garantizaron el bienestar del sujeto de investigación. La experiencia profesional de médico investigador estuvo determinada por los años de práctica profesional y los grados académicos que poseía.

Artículo 14. Fracción VII. Se contó con dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética

Artículo 16. Se protegió la privacidad del paciente llevando a cabo entrevistas en área privada.

Artículo 21. Fracción I, II, VI, VII, VIII y IX. Se le dio una explicación clara y precisa al participante acerca del propósito de la investigación, procedimientos que se realizaron y la garantía de que recibiría respuestas adecuadas a cualquier pregunta o duda sobre el estudio. El participante tuvo la libertad de retirarse en cualquier momento, sin que esto le perjudicara. El participante contó con la seguridad de no ser identificado y de que se mantuvo la confidencialidad de la información que proporcionó. La información recabada se resguardó en un sitio que garantiza el anonimato de los participantes, clasificada por cada uno de los instrumentos utilizados en archiveros pertinentes (La información se conservará por un máximo de 5 años en poder del investigador principal y será destruida después del término de este período). Los datos obtenidos no fueron utilizados para investigaciones diferentes a la planteada en el objetivo.

El estudio actual ha sido revisado y aprobado por el comité de ética del hospital general de Tijuana según lo estipulado en la declaración de Helsinki.

CAPITULO III

RESULTADOS

En el presenta capítulo se presentan los resultados que se obtuvieron en la presente investigación.

Dentro de los antecedentes obstétricos la edad promedio de las pacientes fue de 24.6 años (D.E. 7.75), la edad mínima fue de 14 años, la edad máxima de 47 años (ver tabla 3). La edad gestacional promedio fue de 31.4 semanas de gestación (D.E. 1.8) con una mínima de 28 y máxima de 34 (ver tabla 4). El 80.21% acudió a control prenatal y el 19.77% llevo nulo control prenatal; el promedio de consultas prenatales fue de 4 consultas. De las pacientes que llevaron control prenatal acudieron en promedio a 5 consultas (D.E. 2.4), con una mínima de una consulta y máxima de 15 consulta.

Dentro de los antecedentes personales patológicos, del total de pacientes el 25% (24) presentó antecedente de enfermedad crónica, el 8.3 % tuvo el antecedente de diabetes, 4 casos de diabetes pregestacional y 4 de diabetes gestacional. El 18.7 % cursó con estado hipertensivo del embarazo. De la pacientes con diabetes 3 cursaron con estado hipertensivo, representando el 3.12%. El uso de drogas ilícitas solamente se presentó el antecedente en 4 pacientes, lo que representa 4.17%. Dentro del antecedente de tabaquismo solo 4 pacientes presentó antecedentes; tres de las pacientes usaron drogas y presentaron tabaquismo en el embarazo. El tiempo de uso de tabaco fue de 4.8 años (D.E. 4.25) con una mínima de 5 meses y máxima de 9 años. El número de cigarrillos en promedio fue de 4 (D.E.4.27) con un cigarrillo mínimo y 10 cigarrillos máximos al día.

Del antecedente de parto pretérmino solamente 8 pacientes lo presentaron (8.33%).

En el grupo 1 la edad materna promedio fue de 23.4 años (D.E. 7), con mínima de 14 y máxima de 42 años. La edad gestacional promedio fue de 31.6 semanas de gestación (D.E. 1.72) con mínima de 28 y máxima de 34. 39 pacientes (79.6%) curso con control prenatal y 10 pacientes (20.4%) no presento control prenatal. De las pacientes que llevaron control prenatal el promedio de consultas fue de 5. 15 (30.61%) pacientes curso con alguna patología materna y 34 (69.39%) pacientes no presento alguna patología materna. De estas 5 (10%) de pacientes presento diabetes. Las pacientes que presentaron estado hipertensivo fue un total de 12 (24.49%) pacientes. Solamente 2 (4%) pacientes contaba con antecedente parto pretérmino. 20 (40.8%) pacientes ingresaron con ruptura de membranas pretérmino.

Dentro este grupo 20 (40.8%) pacientes no presentaba trabajo de parto al ingreso, 20 (40.8%) pacientes ingresaron con trabajo de parto en fase latente y 9 (19.4%) presento trabajo de parto activa. Dentro de este grupo 3 (6.12%) pacientes presento toxicomanías, 2 (4%) pacientes presentaron tabaquismo, el tiempo de tabaquismo fue de 8.5 (D.E. 0.7) años, el número de cigarrillos fue de 5.5 (D.E. 6.36) cigarrillos. Un total de 25 (51%) pacientes se administró esquema de maduración pulmonar. 15 (30.61%) pacientes se les administro betametasona y 10 (20.41%) pacientes se les aplico dexametasona. La duración promedio de aplicación de sulfato de magnesio fue de 4.46 (D.E. 3.65) horas. La edad por Capurro promedio fue de 33.1 (D.E. 1.61) con una mínima de 29 y máxima de 36.4 semanas de gestación. 14 (29.57%) de los recién nacidos presentaron Apgar bajo (por debajo de 7 puntos) al minuto de nacimiento y 35 (71.43 %) recién nacidos presentaron Apgar por arriba de 8 puntos. 40 (81.63%) recién nacidos presentaron Apgar por arriba de 8 puntos a los 5 minutos y 9 (18.37%) recién nacidos presentaron Apgar por debajo de 7 puntos. Los datos de dificultad respiratoria se valoran con la escala de Silverman-Anderson, del primer grupo solo a 37 recién nacidos se les realizo esta valoración; de los evaluados 15 (40.54%) recién nacidos presentaron Silverman- Anderson de 0 puntos, 4 (10.81%) escala de 1, 9 (24.32%) escala de 2, 7 (18.92%) escala de 3 y 2 (5.41) escala de 4. La media del peso al nacer fue de 1743 gr (D.E. 371.42 gr) con una mínima 1090 gr y máxima de 2605gr. Dentro de los diagnósticos de ingreso al nacimiento 37 (75.51%) recién nacidos presento peso adecuado al nacer; 27 (55.10%) presento riesgo de sepsis; 5 (10.2%) recién nacidos asfixia, 6 (12.2) recién nacidos presento enfermedad de membrana hialina; 11 (22.45%) recién nacidos presento síndrome de dificultad respiratoria. La media de estancia hospitalaria fue de 23 (D.E. 17.47) días, 3 (6%) pacientes no fueron hospitalizados, del resto de pacientes la mínima fue de un día y máximo de 76 días. Las complicaciones que se presentaron durante la estancia hospitalaria sepsis se presentó en 26 (53%) pacientes; hiperbilirrubinemia se presentó en 13 (25.3%) pacientes; apnea en 5 (10.2%) pacientes; neumonía en 12 (24.49%) pacientes. De los hallazgos presentado en el primer ultrasonido realizado 13 (26.53%) pacientes presentaron ultrasonido normal; 15 (30.61%) pacientes presento hemorragia grado 1; 12 (24.49%) pacientes presento hemorragia grado 2, 9 (18.37) pacientes presento hemorragia grado 3, ningún pacientes presento hemorragia grado 4. Se realizó un segundo ultrasonido transfontanelar al mes de nacimiento donde se encontró 24 (48.98%) sin alteraciones; 13 (26.53%) pacientes presentaron hemorragia grado 1; 9 (18.37%) pacientes presentaron hemorragia grado 2, 2 (4%) pacientes presento hemorragia grado 3, 1 (2%) paciente presento hidrocefalia. Los diagnósticos de egreso de los pacientes 12 (24.49%) se egresó con el diagnóstico de neumonía trata y remitida; 25 (51%) de los pacientes con diagnóstico de sepsis tratada y remitida; 12 (24.49%) con diagnóstico de lactante menor hipotrófico; 12 (24.49%) pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia tratada y remitida.

Del grupo 2 la edad materna promedio fue de 25.9 años (D.E. 8.34) con una edad mínima de 15 y máxima de 47 años. La edad gestacional promedio fue de 31.22 semanas de gestación (D.E. 1.93). 38 (80.85%) pacientes acudieron a control prenatal y 9 (19.15%) pacientes no lo llevaron. De estos con un promedio de 5.6 (D.E. 3.07) consultas. 9 (19.15%) contaba con antecedente de alguna patología materna; diabetes se presentó en 3 (6.38%); 6 (12.77%) pacientes presento algún estado hipertensivo. 6 (12.77%) pacientes contaba con antecedente de parto pretérmino. Al ingreso 32 (68.09%) pacientes se presentaron con ruptura de membranas. 12 (25.53%) pacientes se presentaron sin trabajo de parto; 19 (40.44%) pacientes ingresaron con trabajo de parto en fase latente; 16 (34%) de pacientes ingresaron con trabajo de parto activo. Las toxicomanías estuvo presente en 1 (2.13%) paciente. Tabaquismo estuvo presente en 2 (4.26%) pacientes; con un consumo promedio de 1.25 años, así como un consumo de 3 (D.E.) cigarrillos por día. La aplicación promedio de sulfato de magnesio fue de 4.47 (D.E. 3.57) horas. A 33 (70.21%) pacientes se les aplico esquema de maduración pulmonar; 27 (57.45%) pacientes se les aplico betametasona; 6 (12.77%) se les aplico dexametasoma; a 14 pacientes no se les aplico esquema de maduración pulmonar. La edad por Capurro promedio fue de 32.5 (D.E. 1.84) semanas de gestación, con una mínima de 29 y máxima de 36.4 semanas. 18 (38.3%) pacientes presentaron un Apgar al minuto bajo, menor a 7 y 29 (61.7%) presentaron Apgar adecuado. La revaloración de Apgar a los 5 minutos en 6 (12.78%) pacientes fue Apgar bajo, menor a 7, 41 (87.22%) pacientes presento Apgar adecuado, mayor a 8 puntos. Solo a 37 pacientes se les realizo valoración de Silverman- Anderson, el cual fue en 11 (29.73%) pacientes presento puntuación igual a cero; 8 (21.62%) pacientes presento puntuación igual a 1, 6 (16.22%) presento puntuación de 2; 11 (29.73%) pacientes presento 3 puntos; 1 (2.7%) pacientes presento 4 puntos. El peso promedio fue de 1682.55 (D.E. 359.48) gramos, mínimo de 795 gr y 2305 gr la máxima. Dentro de los diagnósticos asignados al ingreso 37 (78.7%) recién nacidos con peso adecuado para edad gestacional; 25 (53.19%) pacientes se ingresó con riesgo de sepsis; 7 (14.89%) pacientes con asfixia; 8 (17.02%) pacientes con enfermedad de membrana hialina; 18 (38.30%) pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. El promedio de la estancia hospitalaria fue de 22 días (D.E. 16.67) con una mínima de 1 día de estancia y máxima de 76 días, dos pacientes no requirieron hospitalización. Dentro de las complicaciones que se presentaron en este grupo de pacientes sepsis se presentó en 27 (57.45%) pacientes; hiperbilirrubinemia en 19 (40.43%) pacientes; apnea en 4 (8.51%) pacientes; neumonía en 12 (25.53%) pacientes. Dentro de los hallazgos en primer ultrasonido transfontanelar se encontró en 11 (23.4%) pacientes ninguna alteración; en 9 (19.15%) pacientes se encontró hemorragia interventricular grado 1; 16 (34.04%) pacientes se encontró hemorragia interventricular grado 2; en 11 (23.4%) pacientes se encontró hemorragia interventricular grado 3. En el segundo

ultrasonido realizado en 19 (40.43%) pacientes no se encontró alteración; 10 (21.28%) pacientes se encontró hemorragia interventricular grado 1; 16 (34.04%) pacientes hemorragia interventricular grado 2; 2 (4.26%) pacientes con hemorragia interventricular grado 3. De los diagnósticos que se presentaron al egreso de la estancia hospitalaria 10 (21.28%) pacientes con diagnóstico de neumonía tratada y remitida; 25 (53.19%) pacientes con sepsis tratada y remitida; 10 (21.28%) pacientes con diagnóstico de lactante menor hipotrófico; 10 (21.28%) pacientes con diagnóstico de ictericia tratada y remitida.

ANÁLISIS INFERENCIAL

Para proceder al análisis estadístico inferencial se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para determinar la normalidad de las variables numéricas continuas involucradas en las hipótesis y objetivos de estudio. Las variables mostraron asimetría ($p < 0.05$) por lo que se decidió utilizar estadístico no paramétrico (ver tabla 17).

Dando respuesta a la hipótesis y a los objetivos uno y dos, no hubo diferencia significativa respecto al grado de hemorragia en el primer ultrasonido realizado entre las primeras 24 a 72 horas posterior al nacimiento de los neonatos: no presentaron hemorragia ($p=0.72$), hemorragia grado 1 ($p=0.195$), hemorragia grado 2 ($p=0.30$), hemorragia grado 3 ($p=0.54$). Ningún paciente de ambos grupos presentó hemorragia grado 4 (ver tabla 14)

En el seguimiento realizado al mes de nacimiento se realizó un segundo ultrasonido transfontanelar en donde no se mostró diferencia significativa en ambos grupos respecto al grado de hemorragia: de los pacientes que no presentaron hemorragia ($p=0.39$), hemorragia grado 1 ($p=0.70$), hemorragia grado 2 ($p=0.09$), hemorragia grado 3 ($p=0.52$), ningún paciente presentó hemorragia grado 4 (ver tabla 15).

Un paciente del grupo 2 presentó hidrocefalia, sin embargo no se considera estadísticamente significativa respecto al grupo 1 ($p=0.5$).

En ninguno de los pacientes se encontró leucomalacia en los ultrasonidos transfontanelares realizados.

De acuerdo al análisis anterior se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna en donde no hubo diferencia.

Se realizó una regresión logística de las variables de hemorragia intraventricular respecto a los factores de riesgo para padecerla. Se encontró que el APGAR bajo al minuto de vida extrauterina eleva dos veces el riesgo ($OR=3.24$; $IC\ 1.001673 - 10.53$) de hemorragia intraventricular grado 1 (ver tabla 18). El no llevar control

prenatal se relación con riesgo tres meses mayor (OR= 4.09; IC 1.04 - 16.05) para desarrollar hemorragia grado 2 (ver tabla 19).

Se analizaron la duración del tiempo de la aplicación de sulfato de magnesio con la relación al grado de hemorragia que se presentó encontrando una asociación de a mayor duración de la aplicación de sulfato de magnesio con menor grado de hemorragia grado 3, sin embargo no se encuentro una relación causal (ver tabla 20).

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

A nivel mundial el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal ha sido descrito y avalado por diversos estudios, sin embargo hasta el momento no hay un consenso mundial en cuanto a cuál es la dosis mínima necesaria para lograr el beneficio ya mencionado (Bain E, Middleton P, Crowther CA. 2012).

En el presente estudio se compararon los dos esquemas de neuroprotección fetal más utilizados a nivel mundial, también conocidos como esquema Zuspan y Sibai. Se realizó la valoración de diferentes variables, dentro de ellas el riesgo para desarrollo de hemorragia intraventricular y leucomalacia las cuales son las lesiones que se asocian con riesgo para la aparición de alteraciones en el neurodesarrollo del neonato, así como de parálisis cerebral infantil.

En el presente estudio no se encontró diferencia significativa en la aplicación de los diferentes esquemas de neuroprotección fetal y el riesgo del desarrollo de hemorragia intraventricular y leucomalacia. Lo cual es respaldado con la literatura mundial (Bain E, Middleton P, Crowther CA. 2012). En ninguno de los pacientes se presentó hemorragia intraventricular grado 4 y solamente se presentó un caso de hidrocefalia en el segundo ultrasonido realizado al mes en uno de los pacientes el cual correspondió al grupo B, sin presentar significancia estadística.

La aplicación de altas dosis de sulfato de magnesio puede ser asociada con un mayor riesgo de efectos secundarios y su larga aplicación requiere de un monitoreo especial lo cual puede generar mayor costo a la institución por lo que es importante se realice la evolución de la dosis óptima (Bain E, Middleton P, Crowther CA. 2012).

No se presentó en ninguna paciente efectos secundarios asociados al uso de sulfato de magnesio ni efectos mayores. No fue necesario la aplicación de gluconato de

calcio en ninguna de las pacientes por el uso de los diferentes esquemas, tampoco se suspendió en ningún caso la aplicación del sulfato de magnesio.

El tiempo de aplicación de sulfato de magnesio se dividió en tres grupos; aquellos que recibieron menos de 4 horas, otro grupo que recibió el medicamento entre 4 y 8 horas y más de 8 horas. Se analizó la duración de la aplicación de sulfato de magnesio con la relación de grado de hemorragia en donde se encontró una asociación de a mayor duración de la aplicación de sulfato de magnesio con el menor grado de hemorragia grado 3, sin embargo no se encuentro una relación causal. En el resto de los grados de hemorragia no se encontró alguna significancia estadística.

En un estudio realizado donde se analiza la aplicación de sulfato de magnesio en tres grupos; menos de 12 horas, de 12 a 18 y más de 18 horas, no encontraron diferencia con la duración de la aplicación y el mayor riesgo de parálisis cerebral infantil, así pues en este estudio no se encontró que la mayor duración de la infusión de sulfato de magnesio mostrara una variación en la reducción del riesgo para parálisis cerebral, así como otros eventos neonatales y efectos secundarios maternos (McPherson J., Rouse D.J., Grobman W.A., Palatnik A., and Stamilio D. M. 2014).

Aunque en este estudio no se dio seguimiento a más de dos años, para establecer el diagnostico de parálisis cerebral infantil, se buscó la aparición de lesiones cerebrales como hemorragia intraventricular y leucomalacia, las cuales se consideran son las lesiones iniciales para el posterior desarrollo de alteraciones neurológicas las cuales pueden preceder la parálisis cerebral infantil y otras alteraciones en neurodesarrollo.

En ninguno de los grupos se presentó diferencia estadística en relación a la edad materna, edad gestacional, ni dilatación de ingreso de las pacientes.

Tampoco se presentó diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos en cuanto a Capurro o tiempo de estancia hospitalaria.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

En hospital general de Tijuana se cuenta con una tasa de incidencia de nacimientos pretérmino reportada en 2014 de 7.4 x cada 100 por nacidos vivos razón por la cual es importante la aplicación de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal para con esto contribuir a reducción de riesgo de hemorragia intraventricular, así como reducción de riesgo de parálisis cerebral infantil a largo plazo, de esta manera con la aplicación de este medicamento de manera prenatal, periparto, se disminuyen complicaciones asociadas al neurodesarrollo y su relación a la prematurez.

Al no haber hasta el momento establecido aun cual es la dosis recomendada, así como su tiempo de aplicación necesario para reducción de riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia las recomendaciones mundiales es el utilizar el esquema indicado por las guías de práctica clínica de cada país, así como las recomendaciones emitidas por los diferentes colegios, asociaciones que se encuentran en cada uno de estos.

En México en la última actualización publicada sobre atención de parto pretérmino, la cual se publicó en 2009, no se hace mención sobre el uso de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal. Sin embargo a nivel mundial su uso se encuentra totalmente recomendado, así como en los hospitales de primer nivel de nuestro país, donde la aplicación se realiza de manera rutinaria.

En presente estudio no se encontró diferencia significativa respecto a la dosis de sulfato de magnesio en la aparición de hemorragia intraventricular o leucomalacia, mostrando datos sin importancia estadísticamente significativa. Lo cual nos brinda la misma información que la obtenida en los estudios realizados en el resto del mundo.

Por lo que podemos en base a los antecedentes descritos recomendar la aplicación del esquema con el cual más estamos familiarizados, siendo una dosis más baja, disminuyendo de esta manera el riesgo de que se presenten efectos secundarios, así como el requerimiento de vigilancia más intensa o invasiva, generando con esto más costos a la institución, sin brindar un beneficio adicional.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFÍA

Amaro F, Ramos M.Y., Mejías N.M., Cardoso O., Betancourt R. (2006). *Repercusión de la edad materna avanzada sobre el embarazo, el parto y el recién nacido* Archivo Médico de Camagüey, vol. 10, núm. 6, 2006.

Argüelles P.P., (2008) *Parálisis cerebral infantil*. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona. Asociación Española de Pediatría 2008.

Baud O., M.D., Foix-L'hélias L., M.D., Kaminski M., M.S.C., Faudibert, M.D., Jarreau P.H., M.D. (1999) *Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular*. The New England Journal of Medicine. October 14, 1999.

Bain E, Middleton P, Crowther CA, (2012) Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth (Review).

Brocklehurst P. (1999). *Infection and preterm delivery There is not yet enough evidence that antibiotics help*. Clinical epidemiologist BMJ. 1999 Feb 27; 318(7183): 548–549.

Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. (2013). *Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3

Cabañas F., Pellicer A. (2008) *Lesión cerebral en el niño prematuro*. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.

CPG (2010) *Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child national clinical practice guidelines*. The Australian Research Centre for Health of Women and Babies, The University of Adelaide, 2010.

Dong Y., Chongqing J.Y., (2011) *An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth*. World J Pediatr, Vol 7 No 3 . August 15, 2011 . www.wjpc.com

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S (2009) *Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review*. Obstet Gynecol. Jun;113(6):1327-10.1097/AOG.0b013e3181a60495.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D (2009). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 2.

GPC (2009) "Evaluación Diagnóstica del niño con Parálisis Cerebral en el tercer nivel de atención" Parálisis Cerebral en el tercer nivel de atención.

GPC (2010), *Manejo del Recién nacido prematuro sano en la sala de prematuros*. México, secretaria de salud, 2010.

Hosp, Clinic Barcelona (2014) *Protocolo: neuroprotección fetal con sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de parto prematuro*. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. (2012) *Nacidos Demasiado Pronto: Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros*. Organización Mundial de la Salud. 2012.

Lams J., MD, Dildy G., MD, Macones G., MD, Silverman N., MD (2012) *Prediction and Prevention of Preterm Birth*. Practice Bulletin Vol. 120, No. 4, October 2012 Obstetrics & Gynecology

Laughon K.S., Albert P.S., Leishear K., Mendola P. (2014). *The NICHD Consecutive Pregnancies Study: Recurrent preterm delivery by subtype*. Am J Obstet Gynecol. 2014 Feb; 210(2): 131.e1–131.e8.

Lockwood, CJ (2015), *Overview of preterm labor and birth*. Up to date.

Mandy, G.T. (2015) *Incidence and mortality of the premature infant*. Up to Date.

McPherson J.A., MD, Rouse D.J., MD, MSPH, Grobman W.A., MD, MBA, Palatnik A., MD, Stamilio D.M., MD, MSCE (2004). *Association of Duration of Neuroprotective Magnesium Sulfate Infusion With Neonatal and Maternal Outcomes*. The American College of Obstetricians and Gynecologists, VOL. 124, NO. 4, OCTOBER 2014

Manzanares S., Moreno M.D., Durán M.D., Ramírez A., (2012) *Sulfato de magnesio para la neuroprotección*. Hospital de Granada

Marret S, L Marpeau, V Zupan-Simunek, D Eurin, C Leveque C & cols (2006) *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial*. [BJOG](#). 2007 Mar;114(3):310-8. Epub 2006 Dec 4.

OMS (2010) *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity*. *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88:31-38. doi: 10.2471/BLT.08.06255

Ovalle A., Kakarieka E., Rencoret G., Fuentes A., Del Río M.J. & Cols. (2012) *Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago*. *Rev Med Chile* 2012; 140: 19-29

Reporte gerencial, subsistema automático de egresos hospitalarios hospital general de Tijuana (2015).

Robinson J.N., MD Norwitz E.R., MD (2015) Risk factors for preterm labor and delivery. Literature review current through: Apr 2015. | This topic last updated: May 01, 2015.

SOGC (2011) *Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection*. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE.

SEGO (2011) *Sulfato de Magnesio para la neurproteccion fetal, Protocolos asistenciales en obstetricia*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Diciembre del 2011.

Anexos

Índice de tablas y gráficos	Pagina
Grafico 1. Flujograma de pacientes	56
Tabla 1. Clasificación por peso	57
Tabla 2. Clasificación por edad gestacional	58
Tabla 3. Edad materna	59
Tabla 4. Edad gestacional	60
Tabla 5. Edad gestacional por grupos	61
Tabla 6. Edad materna por grupo	62
Tabla 7. Antecedentes personales patológicos	63
Tabla 8. Características obstétricas	64
Tabla 9. Datos del recién nacido	65
Tabla 10. Estado general neonatal	66
Tabla 11. Valoración respiratoria del recién nacido	67
Tabla 12. Diagnósticos iniciales del recién nacido	68
Tabla 13. Complicaciones del recién nacido	69
Tabla 14. Hallazgos de ultrasonido entre las primeas 24 a 72 horas	70
Tabla 15. Hallazgos de ultrasonido al mes de nacimiento	71
Tabla 16. Diagnóstico de egreso del recién nacido	72
Tabla 17. De normalidad de Shapiro Wilks	73
Tabla 18. Regresión logística para el grado de hemorragia 1	74
Tabla 19. Regresión logística para el grado de hemorragia 2	75
Tabla 20. Regresión logística para el grado de hemorragia 3	76

Figura 1

Flujograma de pacientes

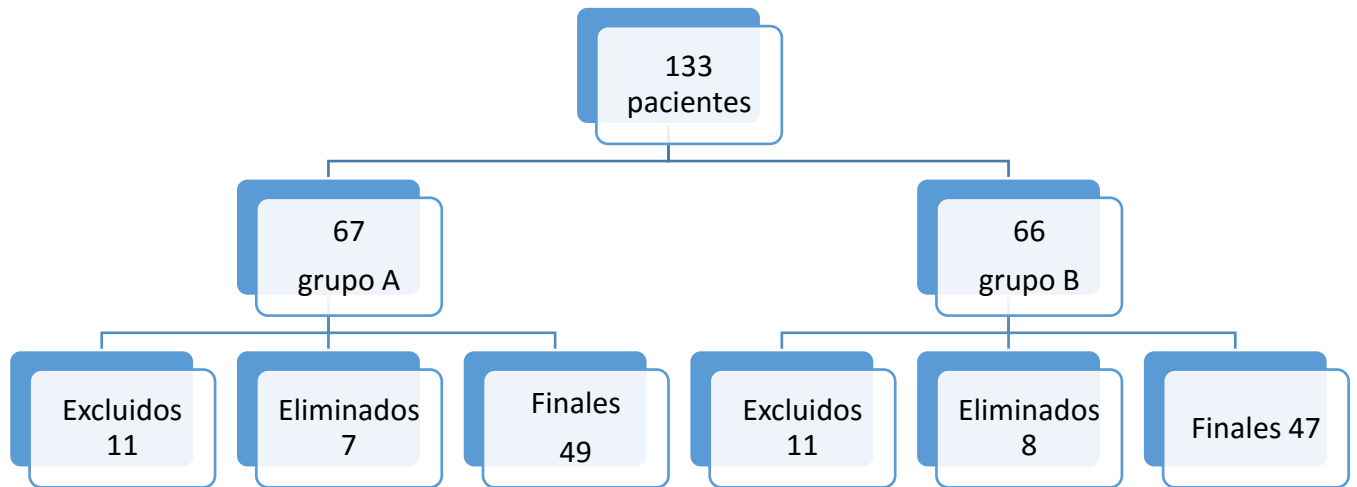


Tabla 1. Clasificación por peso

Peso bajo al nacimiento	Menos de 2500gr
Peso muy bajo al nacimiento	Menos de 1500gr
Peso extremadamente bajo al nacimiento	Menos de 1000gr

Tabla 2. Clasificación por edad gestacional

Producto pretérmino tardío	Semana 34 y 36.6
Producto muy prematuro	Semana 24.1 y 32
Productos extremadamente prematuros	Semana menor a 24

TABLA 3. EDAD MATERNA.

	X	DE	Min.	Max.
<i>Edad materna</i>	24.66	7.75	14	47

TABLA 4. EDAD GESTACIONAL.

	X	DE	Min.	Max.
<i>Edad gestacional</i>	31.4	1.8	28	34

TABLA 5. EDAD GESTACIONAL POR GRUPOS.

<i>Edad gestacional</i>	X	DE	Min.	Max.	<i>p</i>
<i>Grupo 1</i>	31.4	1.83	28	34	0.24
<i>Grupo 2</i>	31.22	1.93	28	34	0.55

TABLA 6. EDAD MATERNA POR GRUPOS.

<i>Edad materna</i>	X	DE	Min.	Max.	<i>p</i>
<i>Grupo 1</i>	23.4	7.0	14	42	0.08
<i>Grupo 2</i>	25.97	8.34	15	47	0.88

TABLA 7. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS.

Antecedentes personales patológicos	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	p
	$N=49$	$N=47$		
	$f(\%)$	$f(\%)$		
Tabaquismo	2 (4.00)	2 (4.26)	0.001	0.96
Toxicomanías	3 (6.12)	1 (2.13)	0.958	0.32
Diabetes mellitus	5 (10.00)	3 (6.38)	0.458	0.49
Estado hipertensivo del embarazo	12 (24.49)	6 (12.77)	2.164	0.14
TOTAL	49 (100)	47 (100)		

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	p
Características obstétricas	$N=49$	$N=47$		
	$f(\%)$	$f(\%)$		
Control prenatal	39 (79.76)	38 (80.85)	0.024	0.87
Parto pretérmino previo	2 (04.00)	6 (12.67)	2.368	0.12
Ruptura de membranas	20 (40.80)	32 (68.09)	7.185	0.007

TABLA 9. DATOS DEL RECIÉN NACIDO.

		X	DE	Min.	Max.	p
Grupo 1	<i>Capurro</i>	33.1	1.61	29	36.4	0.214
	<i>Peso (gr)</i>	1743	371	1090	2605	0.412
Grupo 2	<i>Capurro</i>	32.5	1.84	29	36.4	0.218
	<i>Peso (gr)</i>	1682	359	795	2305	0.446

TABLA 10. ESTADO GENERAL NEONATAL.

			<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	χ^2	<i>p</i>
Escala de valoración			<i>N=49</i>	<i>N=47</i>		
			<i>f (%)</i>	<i>f (%)</i>		
Apgar 1 minuto	Bajo		14 (29.57)	18 (38.30)	5.05	0.65
	Adecuado		35 (71.43)	29 (61.70)	5.55	0.53
Apgar 5 minutos	Bajo		9 (18.37)	6 (12.78)	3.56	0.52
	Adecuado		40 (81.63)	41 (87.22)	5.55	0.43

TABLA 11. VALORACIÓN RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO.

Escala Silverman	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p</i>
Anderson	<i>N=37</i>	<i>N=37</i>	
(puntuación)	<i>f (%)</i>	<i>f (%)</i>	
0	15 (40.54)	11 (29.73)	
1	4 (10.81)	8 (21.62)	
2	9 (24.32)	6 (16.22)	≤ 0.05
3	7 (18.92)	11 (29.73)	
4	2 (05.41)	1 (2.7)	

TABLA 12. DIAGNÓSTICOS DE INICIALES DEL RECIÉN NACIDO.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	p
Diagnósticos de recién nacido	$N=49$	$N=47$		
	$f(\%)$	$f(\%)$		
Peso adecuado para edad gestacional	37 (75.51)	37 (78.7)	0.14	0.07
Riesgo de sepsis	27 (25.10)	25 (53.19)	0.03	0.85
Asfixia perinatal	5 (10.2)	7 (14.89)	0.48	0.48
Enfermedad de membrana hialina	6 (12.2)	8 (17.2)	0.43	0.50
Síndrome de Dificultad Respiratoria	11 (22.45)	18 (38.3)	2.85	0.09

TABLA 13. COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	p
Complicaciones	$N=49$	$N=47$		
	$f(\%)$	$f(\%)$		
Sepsis	26 (53)	27 (57.45)	0.18	0.66
Hiperbilirrubinemia	13 (25.3)	19 (40.43)	2.08	0.14
Apnea	5 (10.2)	4 (8.51)	0.08	0.77
Neumonía	4 (24.49)	12 (25.53)	0.01	0.90

TABLA 14. HALLAZGOS ULTRASONIDO ENTRE 24 Y 72 HORAS.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	<i>p</i>
Hallazgos ultrasonido entre	<i>N=49</i>	<i>N=47</i>		
24 y 72 horas	<i>f (%)</i>	<i>f (%)</i>		
Normal	13 (26.53)	11 (23.4)	0.12	0.72
Hemorragia grado 1	15 (30.61)	9 (19.15))	1.68	0.19
Hemorragia grado 2	12 (24.49)	16 (34.04)	1.05	0.30
Hemorragia grado 3	9 (18.37)	11 (23.4)	0.36	0.54
Hemorragia grado 4	0	0	-	-
TOTAL	49 (100)	47 (100)		

TABLA 15. HALLAZGOS ULTRASONIDO AL MES DE NACIMIENTO.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	<i>p</i>
Hallazgos ultrasonido un mes de nacimiento	<i>N=49</i>	<i>N=47</i>		
	<i>f (%)</i>	<i>f (%)</i>		
Normal	24 (48.98)	19 (40.43)	0.70	0.39
Hemorragia grado 1	13 (26.53)	10 (21.28)	0.14	0.70
Hemorragia grado 2	89 (18.37)	16 (34.04)	2.86	0.09
Hemorragia grado 3	2 (4.00)	2 (4.26)	0.52*	0.68
Hemorragia grado 4	0	0	-	-
Hidrocefalia	1 (2)	0	1.01*	0.31
TOTAL	49 (100)	47 (100)		

* X^2 Ajustada con prueba exacta de Fisher

TABLA 16. DIAGNÓSTICOS DE EGRESO.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	X^2	p
Diagnósticos de egreso	$N=49$	$N=47$		
	$f(\%)$	$f(\%)$		
Neumonía tratada y remitida	12 (24.49)	10 (21.28)	0.14	0.70
Sepsis tratada y remitida	25 (51.00)	25 (53.19)	0.04	0.83
Lactante menor hipotrófico	12 (24.49)	10 (21.28)	0.14	0.70
Hiperbilirrubinemia tratada	12 (24.49)	10 (21.28)	0.14	0.70

TABLA 17. DE NORMALIDAD DE SHAPIRO WILKS.

Variable	<i>W</i>	<i>V</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
Edad materna	0.9089	7.270	4.391	0.000
Edad gestacional	0.9533	3.721	2.908	0.001
Número de consultas	0.9105	5.887	3.863	0.000
Dilatación	0.8902	8.605	4.764	0.000
Tiempo de Sulfato de Mg	0.8609	11.097	5.337	0.008
Capurro	0.9628	2.964	2.405	0.000
Días de estancia hospitalaria	0.9622	6.202	4.039	0.000

TABLA 18. REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL GRADO DE HEMORRAGIA 1.

<i>Hemorragia grado 1</i>	RM	Z	p	IC 95%
<i>Edad materna</i>	1.035	0.90	0.36	0.95-1.11
<i>Edad gestacional</i>	0.911	0.46	0.64	0.61-1.35
<i>Control prenatal</i>	0.569	0.79	0.43	0.14-2.30
<i>Diabetes</i>	0.312	0.92	0.35	0.02-3.67
<i>Ant. Parto preter.</i>	0.473	0.63	0.52	0.04-4.75
<i>Inductores madurez</i>	0.727	0.51	0.60	0.21-2.45
<i>Capurro</i>	1.019	0.09	0.92	0.67-1.53
<i>Apgar 1</i>	3.248	1.96	0.05	1.00-10.53
<i>Apgar 5</i>	0.310	2.00	0.04	0.09-0.97
<i>Peso al nacer</i>	1.001	1.13	0.25	0.99-1.00
<i>Asfixia</i>	0.044	1.32	0.18	0.00-4.58
<i>EMH</i>	2.776	1.35	0.17	0.63-12.23
<i>SDR</i>	0.726	0.49	0.62	0.20-2.59

EMH: enfermedad de membrana hialina. SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

TABLA 19. REGRESIÓN LOGÍSTICA HEMORRAGIA GRADO 2.

<i>Hemorragia grado 2</i>	RM	Z	p	IC 95%
<i>Edad materna</i>	0.947	1.45	0.14	0.88-1.01
<i>Edad gestacional</i>	0.832	0.95	0.34	0.56-1.21
<i>Control prenatal</i>	4.094	2.02	0.04	1.04-16.05
<i>Diabetes</i>	4.565	1.60	0.11	0.70-29.44
<i>Ant. Parto preter.</i>	0.601	0.53	0.59	0.09-3.88
<i>Inductores madurez</i>	2.356	1.40	0.16	0.71-7.81
<i>Capurro</i>	0.779	1.19	0.23	0.51-1.17
<i>Apgar 1</i>	0.694	0.96	0.33	0.33-1.45
<i>Apgar 5</i>	1.958	1.55	0.12	0.83-4.59
<i>Peso al nacer</i>	0.999	0.20	0.84	0.99-1.00
<i>Asfixia</i>	0.542	0.54	0.59	0.05-5.02
<i>EMH</i>	1.669	0.72	0.46	0.41-6.68
<i>SDR</i>	1.352	0.52	0.60	0.43-4.19

EMH: enfermedad de membrana hialina. SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

TABLA 20. REGRESIÓN LOGÍSTICA HEMORRAGIA GRADO 3.

<i>Hemorragia grado 3</i>	RM	Z	p	IC 95%
<i>Edad materna</i>	0.95	0.92	0.36	0.87-1.04
<i>Edad gestacional</i>	0.77	1.11	0.26	0.50-1.20
<i>Control prenatal</i>	1.89	0.84	0.40	0.42-8.41
<i>Diabetes</i>	1.16	0.13	0.89	2.12-10.92
<i>Ant. Parto preter.</i>	1.85	0.65	0.51	0.28-12.13
<i>Inductores madurez</i>	1.24	0.32	0.74	0.32-4.69
<i>Capurro</i>	0.92	0.31	0.75	0.58-1.47
<i>Apgar 1</i>	0.66	1.35	0.17	0.36-1.20
<i>Apgar 5</i>	1.36	1.11	0.26	0.78-2.38
<i>Peso al nacer</i>	1.00	0.07	0.94	0.99-1.00
<i>Asfixia</i>	4.55	1.53	0.12	0.65-31.70
<i>EMH</i>	0.50	0.71	0.47	0.07-3.32
<i>SDR</i>	1.71	0.87	0.38	0.51-5.76

EMH: enfermedad de membrana hialina. SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

Consentimiento informado
ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo acepto participar voluntaria y anónimamente en la investigación *"Uso comparativo de dos esquemas de sulfato de magnesio como neuroprotección fetal en pacientes con riesgo de parto pretérmino en el Hospital General Tijuana"*, dirigida por la Dra. Rebeca Estrada Delgado, Investigadora Responsable, residente del 3er año de Ginecología y obstetricia de Hospital General de Tijuana

Declaro haber sido informado/a de los objetivos y procedimientos del estudio y del tipo de participación. En relación a ello, acepto participar en el estudio el cual se realizara en la institución ya mencionada.

Declaro haber sido informado/a de que se me someterá a la aplicación de sulfato de magnesio, que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar explicaciones o recibir sanción alguna.

Se me informaron los efectos secundarios del fármaco que se me aplicara los cuales son Náuseas, vómitos, debilidad, rubor, Cambios eléctricos; prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, hipotensión, disminución de los reflejos osteotendinosos, sedación, parálisis muscular, depresión respiratoria, arritmias, muerte por parada respiratoria o asistolia

Declaro saber que la información entregada será **confidencial y anónima**. Entiendo que la información será analizada por los investigadores en forma grupal y que no se podrán identificar las respuestas y opiniones de cada joven de modo personal.

Declaro saber que la información que se obtenga será guardada por el investigador responsable en dependencias del hospital general de Tijuana y será utilizada sólo para este estudio.

El estudio actual ha sido aprobado por el comité de ética de hospital general de Tijuana, bajo la declaración de Helsinki.

Nombre Participante

Nombre Investigador

Firma

Firma

Fecha:

Fecha:

Cuestionario para pacientes que recibieron sulfato de Magnesio como neuroprotección fetal

1. Edad materna
2. Edad gestacional
3. Llevo control de embarazo actual
1 si 2 no
4. ¿Cuántas consultas?
5. ¿cuenta con alguna patología crónica materna?
1 si 2 no
6. ¿Cuál?
1 diabetes pre o gestacional
2 estado hipertensivo del embarazo
3. Otras
7. ¿ha tenido parto pretérmino?
1 si 2 no
8. Dilatación de ingreso de la paciente
9. ¿presenta ruptura de membranas?
1 si 2 no

10. ¿Cuánto tiempo antes del nacimiento se aplicó el sulfato de magnesio?

11. ¿Cuántas horas se aplicó el sulfato de magnesio?

12. ¿utilizo drogas ilícitas en el embarazo?

1 si 2 no

13. ¿Cuáles utilizo?

1. Cocaína
2. Cristal
3. Marihuana
4. otras

14. ¿Cuánto tiempo las utilizo?

15. ¿fumo en el embarazo?

1 si 2 no

16. ¿Cuánto tiempo?

17. ¿Cuántos cigarrillos al día?

18. ¿recibió esquema de maduración pulmonar?

1 si 2 no

19. ¿Qué madurador pulmonar utilizo?

1. Betametasona
2. Dexametasona

20. ¿Cuántas dosis?

Datos de neonato:

21. Capurro al nacer
22. Apgar al minuto
23. Apgar a los 5 min
24. Silverman/Anderson
25. Peso del neonato al nacimiento
26. Diagnostico al nacimiento

27. Días de estancia hospitalaria del neonato

28. Complicaciones del neonato durante su estancia hospitalaria

29. Hallazgos de ultrasonido cerebral

30. Diagnósticos de egreso del neonato