

**NACERLATINOAMERICANO** [www.nacerlatinoamericano.org](http://www.nacerlatinoamericano.org)

**Pregunta:** Sulfato de Magnesio y otros útero-inhibidores en la amenaza de parto de pretérmino.

**Dr. Haroldo Capurro**

**Actualización: septiembre 2009**

## **SULFATO DE MAGNESIO Y OTRAS DROGAS UTERO INHIBIDORAS**

### **INTRODUCCION**

En la Región de América Latina y el Caribe 166.000 niños mueren antes de los 28 días de vida de los cuales cerca de la mitad mueren por prematuridad o causas asociadas a ella (1,2). Con el fin de evitar los nacimientos de pretérmino las intervenciones que inhiben la contractilidad uterina han sido muy utilizadas en los últimos 30 años. Varios han sido los agentes tocolíticos utilizados y dentro de ellos el Sulfato de Magnesio (SO<sub>4</sub>Mg).

### **ANTECEDENTES**

El SO<sub>4</sub>Mg ha sido efectivo en caso de preeclampsia/eclampsia, pero su uso como agente tocolítico ha generado controversias y ha sido motivo de discusión en los últimos años. Otra pregunta que generó controversias fue si el incremento de la dosis para lograr un efectivo resultado en la amenaza de parto prematuro (APP), pudiera producir efectos adversos en el neonato.

Ha sido usado por más de 25 años, para tratar la amenaza de parto prematuro y es efectivo para demorar más de 48 horas el nacimiento usando alta dosis. No parece tener efectos dañinos en el feto y pareciera actuar como neuro protector, reduciendo la incidencia de parálisis cerebral en menores de 1.500g (3)

### **RESULTADOS**

Una Revisión Sistemática (4) realizada en Australia, tuvo como objetivo estimar el efecto y seguridad del SO<sub>4</sub>Mg dado en la mujer con amenaza de parto de pretérmino. Se seleccionaron 23 ensayos clínicos randomizados que incluyeron más de 2.000 mujeres con APP. De ellos, sólo 11 eran de elevada calidad. No se encontraron diferencias con los controles en cuanto al nacimiento dentro de las primeras 48 de su administración, ni con el nacimiento de niños de pretérmino ya sea con menos de 37 semanas o menos de 34 semanas de gestación. El riesgo de muerte fetal o pediátrica fue mayor en el grupo al que se le administró SO<sub>4</sub>Mg (RR = 2,82 IC 95% 1,20-6,62). No hubo diferencias en cuanto a morbilidad neonatal, aunque se ha encontrado una reducción no significativa de parálisis cerebral con SO<sub>4</sub>Mg (1 sólo trabajo). En Suma: con la administración de SO<sub>4</sub>Mg no hubo diferencias en reducción del pretérmino, pero sí un incremento significativo de la mortalidad fetal y pediátrica.

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

Mercer (5) evalúa 19 ensayos clínicos randomizados y encuentra que no reduce la frecuencia de nacimientos de pretérmino y no mejora la morbi-mortalidad neonatal. En general no ha mostrado mayores beneficios, excepto demorar el nacimiento por poco tiempo para dar tiempo que el corticoide actúe y acelere la maduración pulmonar y el efecto protector del sistema nervioso.

En otra revisión (6) que incluyó 303 mujeres con APP no se encontraron diferencias entre el SO<sub>4</sub>Mg y la administración de placebo o no tratamiento en cuanto a la reducción de partos de pretérmino ni mortalidad perinatal. Sin embargo las mujeres a las que se les administraba SO<sub>4</sub>Mg tenían menos taquicardia y palpitaciones (RR = 0,22 IC 95% 0,11-0,44) en comparación con aquéllos a los que se le administraban otros agentes tocolíticos.

Un estudio poblacional que incluyó 2.794 nacidos entre 24 y 32 semanas de gestación realizado en Israel (7), a 781 de ellos fueron expuestos a diferentes agentes tocolíticos. El objetivo tuvo como fin evaluar la incidencia de hemorragia peri e intraventricular (grado III o IV). El resultado mostró que con el uso de ritodrine, la hemorragia peri e intraventricular en el neonato era menor que con el uso de indometacina o Sulfato de Magnesio (OR = 0,3 IC95% 0,2-0,6).

Un estudio hecho en Finlandia (8) estudió el efecto del ritodrine y el SO<sub>4</sub>Mg a los 6 meses de vida- Los hallazgos sonográficos cerebrales (en la primer semana de vida y repetida al alta hospitalaria) y los resultados neurológicos en 63 niños nacidos antes de las 33 semanas, cuyas madres fueron tratadas con ritodrine o SO<sub>4</sub>Mg, fueron evaluados. También fueron evaluadas aquéllas tratadas con SO<sub>4</sub>Mg gestantes pre-eclampsia. A los 6 meses se encontró, que la hemorragia peri/intraventricular fue encontrada en el 15% de los niños expuestos al ritodrine y 9% al SO<sub>4</sub>M como tratamiento de la APP, pero la muestra fue muy pequeña por lo que dificulta sacar conclusiones. Ninguno de los expuestos al SO<sub>4</sub>Mg por pre-eclampsia presentó hemorragia peri e intraventricular (grado III o IV). No hubo diferencias en mortalidad entre los 3 grupos.

Haas (9) realiza un meta-análisis de 58 estudios sobre varios agentes tocolíticos y todos ellos demoran el nacimiento más que el placebo como mínimo 48 horas (75% a 93% con tocolíticos y 53% con el placebo) y hasta 7 días (61% a 78% con el tocolítico y 39% con el placebo). No hubo diferencias con el distress respiratorio en los sobrevivientes. Encontró a su vez que las prostaglandinas es el mejor agente tocolítico ya que demora más el nacimiento y tiene buena tolerancia.

De Heus (10) observa que ciertos tocolíticos administrados a término como la terbutalina o ritodrina (agonistas beta-adrenérgicos) o el atosibán (antagonista receptor de la ocitocina) tienen un efecto inmediato sobre la contractilidad uterina; sin embargo administrados es muy limitada evidencia que mejoren los resultados neonatales y algo similar sucede con el sulfato de magnesio.

Mittendorf (11) observó que las altas dosis de SO<sub>4</sub>Mg dados a la madre durante el trabajo de parto de pretérmino (50 g o más), puede ser tóxica e incrementar la mortalidad neonatal.

### **COSTO DE LAS DROGAS Tocolíticas**

Hayes en Filadelfia (12) analizó el costo de las drogas tocolíticas incluyendo en costo del monitoreo y de los efectos adversos. Se seleccionaron 19 estudios randomizados con 1.073 pacientes. De ellos 176 recibieron indometacina, 451 sulfato de magnesio, 176 nifedipina y 270 terbutalina.

Los porcentajes de efectos adversos fueron 156 /270 (57,9%) para la terbutalina, 48/176 (27,2%) para la nifedipina, 99/451 (22%) para el sulfato de magnesio 99/451 (22%) y para la indometacina 20/176 (11,4%).

El menor costo fue el de la indometacina que lo tomamos como referencia (valor 1) para comparar el precio con las demás drogas analizadas. De ellas la nifedipina cuesta 9% más, el sulfato de magnesio 13 veces más y la terbutalina 26 veces más. De acuerdo con este análisis la indometacina y nifedipina serían los agentes de elección.

### **CONCLUSIONES**

Está demostrado que el SO<sub>4</sub>Mg es la droga de elección para la pre-eclampsia, sea en el término o pretérmino. No hay evidencia sobre su efectividad en la Amenaza de Parto Prematuro y su administración tiene mayor riesgo de muerte fetal o pediátrica. Por otro lado, hay mayor frecuencia hemorragia peri/intraventricular en neonatos y el incremento de las mismas está en relación con las altas dosis. Las bajas dosis, parecen tener un efecto neuroprotector en el niño pequeño y sobre la madre en la cual las palpitaciones y la taquicardia son menos frecuentes. Su costo es relativamente superior con otras drogas tocolíticas.

### **BIBLIOGRAFIA**

- (1) División de Población de Naciones Unidas (World Population Prospect – 2002 revisión. Nueva Cork, Naciones unidas, 2003).
- (2) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2005 i Cada madre y cada niño contarán.
- (3) Elliot JP, Lewis DF, Morrinson JC, Garite TJ. In defense of magnesium sulphate. Obstet Gynecol. 2009 Jun;113(6):1341-8.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461432?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461432?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(4) Crowther CA, Hiller je, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD001060.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519550?ordinalpos=16&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519550?ordinalpos=16&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(5) Mercer BM, Merlino AA; for the Society for Maternal-Fetal-Medicine. Magnesium Sulfate for preterm Labor and Preterm Birth. Obstet Gynecol. 2009 Sep;114(3):650-668.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701047?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701047?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(6) Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. The Cochrane Library, November 1997. In Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: update Software

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796222?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796222?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(7) Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, Lusky A, Bental Y, Israel neonatal Network. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. Arch Dis Child fetal Neonatal Ed. 2001 jul;85(1):F13-7.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420315?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420315?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(8) Rantonen T, Ekblad U, Gronlund J, Rikalainen H, Valimaki I, Kero P. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on the neonate: a study with six-month follow-up. Acta Paediatr. 1999 Oct;88(10):1142-6.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565464?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565464?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(9) Hass DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol. 2009 Mar;113(3): 585-94.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300321?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300321?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(10) de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor: a review. Obstet Gynecol Surv. 2008 Jun;63(6):383-8; quiz 405.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19479644?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19479644?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

[EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](#)

(11) Mittendorf R, Dammann O, Lee KS. Brain lesions in newborn exposed to high-dose magnesium sulphate during preterm labor. *Perinatol.* 2006 Jan 1;26(1):57-63.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319938?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319938?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

(12) Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decisionanalysis of 4 tocolytic drugas. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):383.e1-6.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904969?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904969?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)