



Uso del sulfato de magnesio como neuroprotector en el partoprematuro

Erika Vanessa Llerena Vicuña

vane21.ll.v@gmail.com

Azogues, Ecuador.

María Augusta Vicuña Paredes

mariaaugustav2000@hotmail.com

Viviana Alejandra Hugo Naranjo

vivih96@hotmail.com

RESUMEN

El parto prematuro es el principal factor de riesgo de parálisis cerebral. La estrategia para reducir el índice de parálisis cerebral en partos prematuros empleada es el sulfato de magnesio. **Objetivo:** Describir el nivel de evidencia científica que existe sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal en el parto prematuro mediante la revisión de artículos científicos. **Método:** Se consultó en la base de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline, Pubmed, Scielo, The Lancet, Elsevier y otras en busca de estudios clínicos, artículos, revisiones sistémicas y metanálisis que cumplan los criterios de inclusión propuestos. **Resultados:** Varios artículos y revisiones sistémicas publicado por Pubmed en el año 2019 evidencian que el sulfato de magnesio reduce la mortalidad y la parálisis cerebral entre el 15 y 40%, mismos que fueron basados en cinco ensayos clínicos aleatorizados realizados entre el año 2003-2008. Además se publican tres metanálisis que tuvieron como base los cinco ensayos descritos, demostrando la reducción de parálisis cerebral a los dos años de vida, al administrar sulfato de magnesio en el parto prematuro. **Conclusión:** Tras múltiples estudios realizados en distintos países se recomienda el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector antes de las 32 semanas de gestación.

Palabras-clave: sulfato de magnesio, parto pretérmino, neuroprotección fetal, parálisis cerebral.

Use of magnesium sulfate as a neuroprotector in premature birth

ABSTRACT

Premature birth is the main risk factor for cerebral palsy. The strategy used to reduce the rate of cerebral palsy in premature births is magnesium sulfate. **Objective:** To describe the level of scientific evidence that exists upon the use of magnesium sulfate as fetal neuroprotection in premature birth by reviewing scientific articles. **Methodology:** The databases of the Cochrane Library, Medline, Pubmed, Scielo, The Lancet, Elsevier, and others were consulted looking for clinical studies, articles, systemic reviews, and meta-analyses that meet the proposed inclusion criteria. **Results:** Several articles and systemic reviews published by Pubmed in 2019 show that magnesium sulfate reduces mortality and cerebral palsy between 15% and 40%, which were based on five randomized clinical trials performed between 2003-2008. Additionally, three meta-analyses were published based on the five trials described, demonstrating the reduction of cerebral palsy to two years of life by administering magnesium sulfate in premature birth. **Conclusion:** After multiple studies carried out in different countries, the use of magnesium sulfate as neuroprotection before 32 weeks of gestation is recommended.

Keywords: magnesium sulfate, premature birth, fetal neuroprotection, cerebral palsy.

Artículo recibido: 05 febrero 2022

Aceptado para publicación: 28 febrero 2022

Correspondencia: vane21.ll.v@gmail.com

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe al parto prematuro como aquel neonato con menos de 37 semanas completas de gestación o menor a 259 días, considerando al primer día de la fecha de última menstruación, la prematuridad supone un problema de salud pública grave, siendo actualmente uno de los desafíos más grandes de la obstetricia por la gran morbilidad que trae consigo, no sólo en el periodo neonatal, si no en etapas posteriores de desarrollo.^{3, 15.}

A nivel mundial se estima entre el 6 y 10 % de todos los embarazos la posibilidad de nacimientos prematuro. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ecuador es el país con las tasas más bajas de nacimientos prematuros, encontrándose entre los 11 países del mundo con dicho criterio, representa el 5.1%. Sin embargo, la corta duración gestacional es la causa principal de mortalidad infantil en el país, según datos del INEC.^{3, 7.}

Los nacidos pretérmino, representan el 45% de los recién nacidos con parálisis cerebral, el 35% desarrolla discapacidad visual, y discapacidad cognitiva o auditiva el 25%.

La parálisis cerebral se define como el conjunto de alteraciones permanentes del desarrollo del movimiento y postura, causando restricción en la actividad, misma que es atribuida a disturbios que ocurren en el desarrollo del cerebro fetal como infantil.^{1, 29.}

Se estima una prevalencia de 2-2.5/1000 recién nacido vivo, el desarrollo de parálisis cerebral es inversamente proporcional a las semanas gestacionales al nacimiento. Antes de las 28 semanas, el riesgo es 30 a 80 veces mayor que un recién nacido a término.²

En los casos en los cuales es inevitable prevenir un parto prematuro y con el fin de evitar el incremento del número de niños con parálisis cerebral, además de los costos altos a nivel social, emocional y económico, la administración prenatal de sulfato de magnesio endovenoso antes de las 32 semanas de gestación ha sido considerada como la droga de elección como neuroprotector fetal, además para prevención de convulsiones en mujeres preclámpticas y ticolítico.^{10, 20.}

Diversos ensayos controlados aleatorizados y tres metanálisis posteriores a estos, demuestran la evidencia clínica del impacto del uso de sulfato de magnesio en mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino antes de las 32 semanas de gestación como neuroprotector fetal.⁴

El objetivo de este estudio bibliográfico es la revisión de artículos sobre la evidencia científica del uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, describir su mecanismo de acción, la dosificación del medicamento, mismo que tiene beneficio demostrado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Describir el nivel de evidencia científica que existe sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal en el parto prematuro mediante la revisión de artículos científicos.

2.2. Objetivos específicos.

- Identificar la evidencia disponible sobre el uso de sulfato de magnesio para reducir el riesgo de parálisis cerebral a los dos años.
- Proporcionar información sobre el mecanismo de acción de sulfato de magnesio como neuroprotector.
- Conocer la dosis de sulfato de magnesio que se emplea en la neuroprotección fetal.

3. MÉTODO

3.1. Diseño

Se realizará una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al estudio de uso de sulfato de magnesio en el parto pretérmino como neuroprotector fetal así como, de revisiones sistemáticas y de artículos científicos. Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizarán varias fuentes utilizando las palabras claves sulfato de magnesio, parto pretérmino, neuroprotección fetal, parálisis cerebral.

3.2. Estrategia de búsqueda.

Se buscará virtualmente, amplia información en documentos de Google Scholar y guías publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en Ecuador como en el contexto internacional utilizando como palabras claves sulfato de magnesio, parto pretérmino, neuroprotección fetal, parálisis cerebral. Después se realizará una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica y de artículos originales correspondientes a los últimos cinco años en idioma español o inglés para lo cual se podrán consultar las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline, Pubmed como Mesh, Scielo, The Lancet, Elsevier.

3.3. Criterios de selección.

- Se seleccionó ensayos clínicos controlados aleatorizados y metanálisis del uso de sulfato de magnesio en mujeres con amenaza de parto pretérmino con edad gestacional menor de 32 semanas.

3.4. Criterios de inclusión.

- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino con edades gestacionales menores de 32 semanas.
- Artículos científicos relacionados con el uso de sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa versus el uso de placebo en el parto pretérmino.
- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre el uso de sulfato de magnesio como reducción del riesgo de parálisis cerebral a los dos años.
- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal que correspondan a los últimos 5 años en idioma español e inglés.

3.5. Criterios de exclusión.

- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre el uso del estradiol como neuroprotector fetal en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino.
- Estudios científicos sobre el uso de la melatonina como neuroprotector fetal en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino.
- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre el uso de la creatina como neuroprotector fetal en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino.

4. DESARROLLO

4.1. Sulfato de magnesio.

El magnesio es el cuarto ion más frecuente en el organismo del ser humano, mismo que contribuye a la transformación de energía mediante la síntesis de ADN, ARN y proteínas. A nivel central, es un bloqueador del receptor ionotrópico de glutamato N- metil-Daspartato (NMDA) por el que controla la entrada iónica como el calcio, sodio y potasio, impulsando así la conducción nerviosa, entre otras funciones.^{5, 12}

El sulfato de magnesio es empleado como inhibidor de las contracciones uterinas, prevención de las crisis convulsivas en la eclampsia y como protector neuronal perinatal.

La neuroprotección perinatal a través del sulfato de magnesio es posible por el siguiente mecanismo:

1. Evita la lesión excitatoria neuronal: al existir hipoxia e isquemia cerebral fetal inicia el metabolismo anaerobio como consecuencia se produce la acumulación intracelular de sodio, calcio, cloruro y agua por la falla en la bomba de Na-K-ATPasa, el sulfato de magnesio impide que a las células cerebrales entre el calcio y por ende la disminución de los impulsos nerviosos, al bloquear los canales iónicos voltaje dependientes de calcio y los receptores NMDA- Glutamato.¹⁶
2. Vasodilatador: disminuye la constricción de los vasos arteriales cerebrales y restaura el riego sanguíneo cerebral perinatal con el bloqueo de iones de calcio a nivel vascular.¹⁸
3. Efectos antioxidantes: Reduce la producción de monóxido de nitrógeno y disminuye la liberación de especies radicales reactivas de oxígeno.
4. Inhibición de la inflamación: Restringe esencialmente la productividad de interleucina 1, el factor de necrosis tumoral y radical libre, por ende la toxicidad celular en el cerebro fetal y neonatal.
5. Inhibición de la agregación plaquetaria, aumenta el flujo sanguíneo y deforma los glóbulos rojos.¹

4.2. Dosis del sulfato de magnesio.

Según la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud Pública se recomienda su uso menos de la semana 32 de gestación, una dosis de ataque de 4 gramos en aproximadamente 20 a 30 minutos, y una dosis de mantenimiento de 1 gramo por hora, máximo 24 horas.³

El (ACOG) Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos indica una administración del sulfato de magnesio antes de las 32 semanas gestacionales y por un máximo de 48 horas.

La infusión endovenosa de sulfato de magnesio se comienza 4 horas antes de la intervención quirúrgica, en caso de tratarse de un nacimiento electivo, ya que se ha demostrado estar presente en el suero fetal 1 hora después de su administración y un mínimo de 4 horas brindara excelentes resultados.²⁰

El suero fetal 1 hora después de su administración y un mínimo de 4 horas brindara excelentes resultados.²⁰

McPherson et al realizó un estudio retrospectivo de cohorte, con la hipótesis del tiempo y dosis de administración del sulfato de magnesio que debe usarse para su eficacia como neuroprotector fetal, los autores concluyeron que mientras mayor tiempo se administra la infusión del medicamento, se reduce el incremento de parálisis cerebral o muerte, sin embargo las diferencias no fueron significativas (<12 horas =11.7%, 12-18 horas = 10.3% y > 18 horas 8.8%).⁶

Turitz y col. utilizaron los mismos datos, se observó que el índice de parálisis cerebral se redujo en aproximadamente un 60% en el grupo de mujeres que recibieron magnesio dentro de las 12 horas de la entrega en comparación con aquellos que recibieron al menos 12 horas antes del parto, odds ratio (IC 95%) 0.41(0.18-0.91; P=0.03).^{5,6}

Una revisión sistémica publicada en el año 2018 menciona que la terapia de mantenimiento del sulfato de magnesio puede no ser útil, en cambio una dosis cerca del nacimiento en bolo de 4 gramos puede ser el tratamiento suficiente que también tenga en cuenta la seguridad materna.¹⁹

4.3. Evidencia clínica.

Los primeros estudios de sulfato de magnesio se publicaron en los años 80 que mostraron una reducción de hemorragia cerebral a nivel intraventricular e intracerebral en neonatos de peso muy bajo de madres que fueron administradas dicho medicamento.¹

La revista médica *Lancet* mediante Elsevier publica el artículo en el año 2016 donde demuestran que en el año 1995, un nuevo estudio de casos realizados por Nelson y Grether, evidencia la disminución de la parálisis cerebral a los 3 años de vida, en aquellas mujeres embarazadas que recibieron sulfato de magnesio, la diferencia fue significativa 7.1% versus 36%; IC 95%, es decir se demostró una reducción del 86% de parálisis cerebral en este estudio.^{1,8}

4.3.1. Ensayos controlados aleatorios (ECA) de magnesio como neuroprotector.

Artículos publicados por Pubmed en el año 2019 comprende cinco estudios controlados y randomizados realizados entre los años 2002-2008 sobre el esquema de administración de sulfato de magnesio en gestantes con riesgo de amenaza de parto prematuro como neuroprotector fetal, esencialmente en la prevención de parálisis cerebral a los dos años de vida, y su efectividad en la disminución de la mortalidad neonatal en prematuros. Estos

estudios fueron el de MagNET, ACTOMgSO₄, PREMAG, MAGPIE y BEAM.^{7, 18}

Para el estudio de los mismos se escogió a mujeres embarazadas con producto único o gemelar con riesgo de parto prematuro que se encontraban en labor de parto con dilatación mayor o igual a cuatrocentímetros; el estudio tuvo diferentes criterios entre ellos la semana gestacional de administración del sulfato de magnesio, la dosis inicial y la de mantenimiento, y la duración.²⁰

El primer estudio realizado en el año 2002 fue el de MagNET (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial) en EEUU, se incluyó 149 mujeres embarazadas en trabajo de parto prematuro que se encontraban en las semanas 25 a 32 de gestación, de las cuales 92 fueron elegidas para inhibición de la actividad uterina por presentar dilatación cervical menor de 4 centímetros mientras que a 57 mujeres con dilatación mayor a 4 centímetros se les sometió a estudio para neuroprotección fetal, a 29 se les administró sulfato de magnesio con una dosis inicial de 4 gramos, dosis de mantenimiento 2-3 gramos por hora, y a las 28 restantes se utilizó como placebo solución salina.^{3,10}

Este estudio se evidenció una alta tasa de muerte perinatal, se determinó parálisis cerebral en 3 de 85 niños quienes se sometieron a sulfato de magnesio y en 3 de 80 no implicados al mismo. (IC95%).^{7, 4}

El segundo estudio ACTOMgSO₄ (Australasian Collaborative Trial Of Magnesium Sulphate) elaborado en el año 2003 en Australia y Nueva Zelanda, mismo que fue constituido por 1062 mujeres embarazadas en labor de parto pretérmino antes de la semana 30 de gestación, a quienes a 535 mujeres se les administró sulfato de magnesio con una dosis de impregnación de 4 gramos seguida de la dosis de mantenimiento 1 gramo hora dentro de las 24 horas a su ingreso hospitalario o hasta el nacimiento, mientras que a 527 fueron expuestas a placebo.^{9, 17}

A los 2 años de vida el índice de Parálisis Cerebral fue casi semejante en el grupo de estudio 36/629, mismo que equivale al 6.8% y 42/626 en el grupo de control, con un porcentaje de 8.2%; (IC 95%). La disfuncionalidad motora, un resultado secundario, fue significativamente menor en el grupo que se administró magnesio al comparar con el grupo control (3.4 vs. 6.6%; P = 0.02). Se llegó a la conclusión de que el beneficio neuroprotector del sulfato de magnesio no fue lo previsto por los investigadores.¹⁷

El tercer estudio realizado en Francia fue el de PREMAG, incluyó 564 mujeres embarazadas con parto menor a las 33 semanas de gestación y antes de las 24 horas de hospitalización, 286 recibieron dosis única de sulfato de magnesio de 4 gramos y 278 solución salina, es decir 354 fetos fueron expuestos.⁷

Los resultados dieron que el índice de mortalidad pediátrica fue de gran similitud en los dos grupos, a los 2 años de vida se evaluó este ensayo concluyéndose que el uso de este fármaco actuó eficazmente contra la disfuncionalidad motora severa o muerte (IC95%), con disminución del 38% de muerte.^{7, 20}

El estudio MAGPIE (Multinational Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia Trial), concluido el año 2007 en 129 centros médicos de Europa, Australia, América, Asia y África, donde se incluyeron un total de 2444 infantes con edad gestacional entre 24 a 31 semanas, se administró una dosis inicial de sulfato de magnesio 6 gramos, con una dosis de seguimiento de 2 gramos/hora por 12 horas. La particularidad de éste ensayo fue valorar la actividad que brinda el sulfato de magnesio como uso preventivo de convulsiones en la preclampsia y neuroprotector fetal.^{14,16}

Posteriormente se realizó un seguimiento a los infantes al año y medio de vida, se determinó un riesgo relativo de parálisis cerebral RR: 0,59; IC95% (0,4-0,85), y de muerte y parálisis cerebral RR: 0,97; IC 95% (0,77-1,23).¹⁴

En el año 2008, un nuevo estudio denominado BEAM (multicéntrico Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate), publicó sus resultados donde se sometieron a sulfato de magnesio o placebo un total de 2241 embarazadas con riesgo de parto a las semanas 24 y 31 de gestación. La dosis de carga usada fue de 6 gramos, seguido por una infusión de 2 gramos hora durante 12 horas. Se evidenció que el grupo expuesto tiene un 9,5% de riesgo de mortalidad y el grupo de control un 8,5% (RR: 1,12; IC95% 0,85-1,47).

Además la Parálisis Cerebral moderada/severa se estableció un 1,9% en aquellas mujeres que recibieron sulfato de magnesio, es decir menos frecuente que el grupo placebo el cual representó el 3,5% (RR: 0,55; IC95% 0,32-0,95), concluyendo la eficacia del medicamento como protector neuronal prenatal en dicho estudio.^{10, 19}

De los cinco estudios realizados se obtuvo la evidencia clínica del sulfato de magnesio como protector neuronal fetal, con la convicción de la disminución tanto de la mortalidad y parálisis cerebral entre el 15 y 40%.¹

4.3.2. Metanálisis

Se realizaron tres metanálisis en el año 2009 en base a los estudios anteriores, mismo que fueron publicados por la base de datos de la biblioteca Cochrane en el año 2017, se demostró la eficacia del sulfato de magnesio en gestantes con peligro de parto pretérmino para disminuir la parálisis cerebral en un 30%, sin incrementar la muerte perinatal o infantil.¹³ Los metanálisis se describen a continuación:

El estudio Doyle Cochrane, constituido por 6145 infantes quienes fueron sometidos al medicamento, se registró una reducción significativa de parálisis cerebral, representando 3,7% en el grupo de casos, mientras que fue del 5,4% en el grupo de control (RR: 0,68; IC95% 0,54-0,87).¹⁵

Conde Agudelo AJOG fue el segundo metanálisis, incluyó 5357 infantes, el análisis fue realizado de los cinco ensayos clínicos, se observó una reducción de parálisis cerebral (Riesgo Relativo 0,69; Índice de Confiabilidad 95% 0,55-0,88), Parálisis Cerebral moderada a severa (Riesgo Relativo 0,64; Índice de Confiabilidad 95% 0,44-0,92) y disfunción motora sustancial (Riesgo Relativo de 0,60; Índice de Confiabilidad 95% 0,43-0,83), sin discrepancia en el peligro de mortalidad pediátrica (Riesgo Relativo: 1,01; Índice de Confiabilidad 95% 0,89-1,14).⁵

Un tercer metanálisis publicado por Constantine y WEiner, se tomó en cuenta a 5235 infantes entre 32 a 34 semanas de gestación, se notificó la reducción significativa de parálisis cerebral (RR: 0,70; IC95% 0,55-0,89), al igual que en el subgrupo de 3107 infantes con menos de 30 semanas de gestación, observándose una reducción de esta patología (RR: 0,69; IC95% 0,52-0,92).^{1, 12}

En todos los ensayos controlados aleatorizados y metanálisis hasta la fecha año 2018, el tratamiento con sulfato de magnesio no ha tenido impacto en la morbilidad ni mortalidad pediátrica o neonatal, no está asociado a efectos adversos maternos significativos; el beneficio del medicamento como neuroprotector fue independiente a tres criterios como la dosis de impregnación o mantenimiento administrada, las semanas gestacionales y la causa de parto prematuro, sin embargo las dosis más altas empleadas produjeron hipoperfusión cerebral, mientras que las más bajas no causaron dicho efecto. En la actualidad se recomienda el sulfato de magnesio en el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas en periodo gestacional de ≤ 33 ⁺⁶ semanas, lo que es regido con las pautas de SOGC (nivel de evidencia: 1a).¹⁹

En Inglaterra y Canadá las directrices nacionales, recomienda el sulfato de magnesio prenatal para protector neuronal antes de las 34 semanas de gestación, en tanto que las pautas de Bélgica, Francia, Irlanda y la Organización Mundial de la Salud indican su administración antes de las 32 semanas de gestación. En Australia, el uso del medicamento es recomendado antes de las 30 semanas de gestación.⁹

Los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis proporcionan evidencia concluyente sobre el uso de sulfato de magnesio prenatal en embarazos con peligro inminente de parto prematuro disminuye la tasa de parálisis cerebral en la descendencia sin un aumento de mortalidad perinatal.²⁰

5. DISCUSIÓN

Los ensayos controlados aleatorizados, metanálisis y las revisiones sistemáticas revisados en éste artículo hasta la fecha actual, evidencian al sulfato de magnesio antenatal como un eficaz protector neurológico fetal, en gestaciones viables con alto riesgo de parto prematuro específicamente antes de las 32 semanas de gestación.⁹

Los regímenes de las dosis utilizadas del sulfato de magnesio descritos anteriormente en la revisión varía en los diferentes estudios; el esquema recomendado por el Ministerio de Salud de nuestro país, Ecuador, es una dosis de carga de 4 gramos en 20 a 30 minutos, y una dosis de mantenimiento de 1 gramo hora, por un máximo de 24 horas, la misma que no ha dado como resultado efectos adversos potencialmente fatales para la madre o el neonato, sin embargo se demuestran efectos locales mínimos reversibles.³

Por la variedad de dosis y esquemas recomendados por los múltiples estudios revisados, no se ha esclarecido todavía una dosis internacional ideal para la neuroprotección fetal, los autores recomiendan que se podría usar cualquiera de las dosis descritas en la literatura, teniendo en cuenta que una dosis menor ofrece mayor seguridad tanto para el feto como para la madre.¹⁸

La principal fortaleza de esta revisión se recalca el hecho de incluir ensayos clínicos controlados aleatorizados y metanálisis, que soportan la evidencia descrita; además en el presente artículo se demuestra el efecto neuroprotector del sulfato de magnesio endovenoso en cada uno de los estudios descritos.¹⁹

Entre las debilidades de la revisión bibliográfica está el hecho de que no ha sido estandarizada una dosis ideal a nivel internacional para cumplir la eficacia neuroprotectora, por tanto, no es posible recomendar una dosis estándar para

neuroprotección fetal hasta la actualidad.

Sin embargo, la gran mayoría de estudios fueron realizados en países desarrollados, donde existe mayor acceso tecnológico, lo que influye grandemente en el desarrollo de los mismos.²⁰

6. CONCLUSIONES

La causa principal del daño neurológico como la parálisis cerebral en el niño es el parto prematuro, siendo la misma desencadenante importante de muerte y discapacidad a largo plazo.

Los estudios clínicos indican al sulfato de magnesio como un protector clave de un cerebro inmaduro, mejora las funciones cognitivas en la edad escolar y previene la parálisis cerebral a los 2 años de vida.

7. BIBLIOGRAFIA

- Quiroz DL. (2016). Prevención prenatal de daño neurológico en prematuro extremo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(4):427-33. Disponible en: <https://n9.cl/bxwnn>
- Mendoza Tascón LA, et al. (2016). Epidemiología de la prematuridad, determinantes y prevención. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(4):330-42. Disponible en: <https://n9.cl/l68w>.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2015). Recién nacido prematuro. Guía de Práctica Clínica, 15-17. Disponible en: <https://n9.cl/2ajv>
- Clément Chollat MD. (2018). Magnesium and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regeneration Research*. dic, 13 (12): 2044-2049. Disponible en: <https://n9.cl/jgtor>
- Hepherd E, et al. (2017). Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews,33-91. Disponible en: <https://n9.cl/piet1>
- Brookfield KF, Vinson A. (2019). Magnesium sulfate use for fetal neuroprotection. *Abr*; 31(2):110-5. Disponible en: <https://n9.cl/w24at>
- Chollat C, Sentilhes L, Marret S. (2018). Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Abr*;9 (247):1-7. Disponible en: <https://n9.cl/mfbel>

- Mellera C, Izbizkya G, Otañoa L. (2015). Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth. *Revista de Obstetricia*. Feb. Disponible en: <https://n9.cl/vk4z>.
- Bachnas MA, et al. (2019). The role of magnesium sulfate in fetal neuroprotection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal*. May; 1-13. Disponible en: <https://n9.cl/b2v1k>
- Magee, L. A., et al. (2019). No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can*, 41(4):505–522. Disponible en: <https://n9.cl/q915>
- Crowther CA, et al. (2017). Assessing the neuroprotective for babies of antenatal magnesium sulphate: meta-analysis. *PLOS*, 14(10):e1002398. Disponible en: <https://n9.cl/52pve>
- Marret S. (2016). Protection cérébrale de l'enfant né prématuré par le sulfate de magnésium. *Journal Gynécologie*. Dic; 45(10):1418-33. Disponible en: <https://n9.cl/4ix4>
- Tejedor J, et al. (2015). Use of antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection. 18(6): 1138-1162. Disponible en: <https://n9.cl/yjuo>.
- Hernández-Valido CJ, et al. (2020). Magnesium sulfate, a new pharmacological alternative for fetal neuroprotection. *Universidad Médica Pinareña*, 16(S1):e451. Disponible en: <https://n9.cl/lmn4>
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Uso de sulfato de magnesio para la protección fetal de complicaciones neurológicas. Disponible en : <https://n9.cl/9dq3>
- García Alonso L, et al. (2017). Terapia prenatal con sulfato de magnesio: evolución clínica de los recién nacidos pretérmino, 86(3):135-41. Disponible en: <https://n9.cl/hqybd>
- Michelle Ryan, et al. (2019). Neuroprotection of acute brain injury in preterm infants. *Canadian Pediatric Society*. 2019; 24 (4): 276– 282. Disponible en: <https://n9.cl/c0ocj>
- Wolf H, et al. (2020). Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a systematic review with meta- analysis and trial sequential analysis. *BJOG*. Disponible en: <https://n9.cl/n1tp>.
- Huertas Tacchino E. (2018). Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Sep; 64(3):399-404. Disponible en: <https://n9.cl/hfag>

Paulsen ME, Dietz RM. (2018). Magnesium sulfate prevents cerebral palsy in premature infants. *The Journal of Pediatrics*. Mar, 194: 265. Disponible en: <https://n9.cl/fadpy>

ANEXO

USO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO NEUROPROTECTOR EN EL PARTO PREMATURO

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	10%	6%	5%
INDICÉ DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	ssmj.ru Fuente de Internet	1%
2	nrronline.org Fuente de Internet	1%
3	www.sap.org.ar Fuente de Internet	1%
4	obgyn.onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	1%
5	s3-eu-west-1.amazonaws.com Fuente de Internet	1%
6	docplayer.es Fuente de Internet	1%
7	www.aetna.com Fuente de Internet	1%
8	Submitted to Georgia State University Trabajo del estudiante	1%

9	scielo.conicyt.cl Fuente de Internet	1%
10	Submitted to Universidad Internacional de la Rioja Trabajo del estudiante	<1%
11	repositorio.utn.edu.ec Fuente de Internet	<1%
12	doaj.org Fuente de Internet	<1%
13	m.amedeo.com Fuente de Internet	<1%
14	www.degruyter.com Fuente de Internet	<1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 10 words

Excluir bibliografía

Apagado