

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Sulfato de magnesio prenatal para la prevención de la parálisis cerebral en recién nacidos prematuros: un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo”

Nombre revisor: Ester Arango Fragoso. Fundación Jiménez Díaz

1. - Artículo Original:

Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, et al. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. BJOG. 2020;127(10):1217-1225.

DOI:10.1111/1471-0528.16239

PMID: 32237024

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El parto prematuro (< 37 semanas) es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en los países desarrollados. Aunque la supervivencia ha mejorado mucho, las secuelas a largo plazo (enfermedades pulmonares, gastrointestinales y neurológicas, como la parálisis cerebral) siguen suponiendo un problema. El riesgo de parálisis cerebral (PC), aumenta conforme disminuye la edad gestacional y el peso. Investigaciones previas sugieren que el sulfato de magnesio (MgSO₄) en pacientes con riesgo inminente de parto prematuro puede disminuir el riesgo de parálisis cerebral en sus hijos.

A pesar de esta información, un estudio europeo de cohortes reveló que el MgSO₄, casi nunca se usó para la neuroprotección fetal en mujeres que dan a luz antes 32 semanas de gestación. Esto es de particular interés, porque las guías clínicas nacionales de EE. UU. y El Reino Unido recomiendan el uso de MgSO₄ para la neuroprotección fetal.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del sulfato de magnesio prenatal (MgSO₄) en la parálisis cerebral (PC), de manera que también proporciona potencia adecuada para un análisis secuencial de ensayos vinculados.

2.2 Metodología

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en el que han participado 14 departamentos de obstetricia daneses. En total se incluyeron 560 mujeres embarazadas en riesgo de parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación, fueron aleatorizados entre Diciembre de 2011 a enero de 2018. Esas mujeres dieron a luz a 680 niños.

Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir una dosis de carga de 5 g de MgSO₄ seguida de 1 g / hora vs placebo en volúmenes idénticos.

Los niños realizaron seguimiento hasta una edad corregida de 18 meses o más mediante la revisión de sus historias clínicas y la realización un cuestionario a los padres "Ages and Stages Questionnaire".

2.3 Resultados

Table 1. Baseline characteristics of women at imminent risk for preterm delivery before 32 weeks of gestation randomised to magnesium sulphate and placebo

	Magnesium sulphate n = 283	Placebo n = 277
Maternal age, mean (SD), years	30.5 (5.3)	30.5 (5.3)
Gestational age at randomisation, mean (SD), weeks	28.6 (2.3)	28.7 (2.2)
Plurality		
Singleton gestation, n (%)	223 (78.8)	217 (78.3)
Twin gestation, n (%)	60 (21.2)	60 (21.7)
Ethnicity, n (%)		
Caucasian	272 (96.1)	267(96.4)
Other	11 (3.9)	10 (2.9)
Prepregnancy body mass index, weight (kg)/height (m)²		
<18.5	12 (3.5)	10 (3.0)
18.5–24.9	229 (66.8)	217 (64.4)
25–29.9	62 (18.1)	62 (18.4)
>30	40 (11.7)	48 (14.2)
Smoking during pregnancy, n (%)	39 (13.8)	48 (17.3)
Cohabiting, n (%)	252 (89.4)	249 (89.6)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (3.5)	7 (2.5)
Nulliparous, n (%)	200 (70.9)	188 (67.6)
Pregnant using assisted reproductive technology, n (%)	56 (19.9)	65 (23.4)
Previous preterm birth, n (%)	33 (11.7)	26 (9.4)
Previous cervical conisation, n (%)	42 (14.9)	34 (12.2)
Use of antenatal steroids for fetal maturation, n (%)		
1 dose	29 (10.3)	41 (14.8)
2 doses	253 (89.7)	236 (84.9)
Non use	0 (0)	1 (0.3)
Use of tocolysis (Atosiban), n (%)	221 (78.1)	190 (68.6)
Fever (>38.5°C) during labour, n (%)	8 (2.8)	10 (3.6)
Primary reason for preterm birth, n (%)		
Advanced preterm labour	183 (64.7)	174 (62.8)
Antepartum haemorrhage	19 (6.7)	22 (7.9)
Chorioamnionitis	11 (3.9)	7 (2.5)
Fetal distress	5 (1.8)	4 (1.4)
Preeclampsia, eclampsia, HELLP	3 (1.1)	4 (1.4)
Preterm premature rupture of membranes	42 (14.8)	37 (13.4)
Severe intrauterine growth restriction	20 (7.1)	29 (10.5)
Mode of delivery, n (%)		
Vaginal	158 (56.0)	143 (51.4)
Caesarean section	124 (44.0)	135 (48.6)

Las tasas brutas de PC moderada a severa en el grupo MgSO₄ vs el grupo placebo fueron 2,0% y 3,3%, respectivamente.

Las probabilidades ajustadas de PC moderada a grave fueron menores en el grupo MgSO₄ que en el grupo placebo (OR 0,61; IC del 95%: 0,23-1,65).

Table 2. Cerebral palsy and mortality in neonates exposed to antenatal magnesium sulphate or placebo

	Magnesium sulphate (n = 343)	Placebo (n = 337)	Adjusted odds ratio (95% CI)*
Cerebral palsy (assessed at minimum 18 months of corrected age), n (%)			
Moderate to severe**	7 (2.0)	11 (3.3)	0.61 (0.23–1.65)
Mild***	5 (1.5)	8 (2.4)	0.60 (0.20–1.86)
Any	12 (3.5)	19 (5.6)	0.60 (0.28–1.27)
Mortality, n (%)			
Death <28 days (including fetal death)	15 (4.4)	17 (5.0)	0.82 (0.38–1.76)
Death ≥ 28 days	3 (0.9)	4 (1.2)	0.68 (0.15–3.14)
Post discharge deaths (assessed at 18 months of corrected age)	4 (1.2)	3 (0.9)	1.29 (0.30–5.64)
Total deaths	22 (6.4)	24 (7.1)	0.85 (0.45–1.60)
Moderate to severe cerebral palsy** (assessed at 18 months of corrected age or older) or total deaths (assessed at 18 months of corrected age), n (%)	29 (8.5)	35 (10.4)	0.77 (0.45–1.32)
Any cerebral palsy (assessed at 18 months of corrected age or older) or total deaths (assessed at 18 months of corrected age), n (%)	34 (9.9)	43 (12.7)	0.73 (0.44–1.20)

*Analyses are adjusted for plurality and gestational age (<28 weeks/≥28 weeks) at randomisation.
 **(GMDFS level II-V).
 *** (GMDFS level I).

3.- Comentario:

Fortalezas y debilidades del estudio:

Las principales fortalezas son que se trata de un ensayo controlado aleatorizado, placebo, que minimiza el riesgo de sesgo de selección, y el ser multicéntrico (abarca 14 departamentos de obstetricia de todas partes de Dinamarca)

Además, se aplicaron pocos criterios de exclusión, lo que aumenta aún más la posibilidad de extrapolación.

Adicionalmente, se logró un alto seguimiento utilizando los registros médicos de los niños y las respuestas de los padres al cuestionario ASQ, aumentando la integridad y la validez del diagnóstico de PC.

Finalmente, los niños de los dos grupos tuvieron una duración similar de seguimiento, lo que disminuyó la probabilidad de que se perdieran casos de PC en cualquiera de los grupos.

La principal limitación de la extrapolación de los resultados fue que el 96% de las mujeres incluidas en el estudio eran caucásicas. Además, es cuestionable si los datos pueden extrapolarse a mujeres obesas (solo el 13% de las mujeres en este ensayo eran obesas).

La obesidad es una preocupación importante, ya que un análisis secundario basado en datos del ensayo BEAM18 mostró que el MgSO₄ era efectivo sólo en mujeres no obesas, puede deberse a un mayor volumen de distribución y aumento del aclaramiento del fármaco en mujeres obesas.

Conclusión

Aunque la disminución del riesgo de parálisis cerebral moderada a grave no es estadísticamente significativo, lo más importante es que el ensayo actual proporcionó datos suficientes sobre la administración de MgSO₄ prenatal antes de las 32 semanas de gestación, demostrando una disminución de la probabilidad de parálisis cerebral de moderada a grave; estos resultados son totalmente consistentes con otros ensayos aleatorizados, lo cual permite un ensayo actualizado y análisis secuencial de la evidencia combinada sobre el papel del MgSO₄ como neuroprotección.