

Revista de Revistas

Un estudio aleatorizado controlado de sulfato de magnesio para la prevención de parálisis cerebral (1)

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2008;359(9):895-905.

Análisis crítico: Claudio Vera P-G.^{1, 2}, Jorge Carvajal C., PhD¹

¹ Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ² Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Antecedentes: Investigaciones sugieren que la exposición fetal a sulfato de magnesio antes de un parto prematuro podría reducir el riesgo de parálisis cerebral. **Objetivo:** Evaluar el uso de sulfato de magnesio en la prevención de parálisis cerebral en parto prematuro. **Métodos:** Estudio multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego que asignó en forma aleatorizada mujeres con inminente riesgo de parto prematuro entre las 24 y 31 semanas de gestación a recibir sulfato de magnesio, administrado en bolo endovenoso de 6 g seguidos de una infusión continua de 2 g por hora, o placebo. El resultado compuesto primario considerado fue: óbito o muerte infantil al año de vida o edad corregida o parálisis cerebral moderada o severa a los 2 años o más de edad corregida. **Resultados:** Un total de 2241 embarazadas fueron aleatorizadas. Las características de base fueron similares para ambos grupos. El seguimiento se logró para el 95,6% de los niños. La tasa del resultado primario no resultó significativamente diferente en el grupo de sulfato de magnesio comparado con placebo (11,3% y 11,7%, respectivamente, RR: 0,97; 95% IC: 0,77 - 1,23). Sin embargo, en un análisis secundario pre especificado, parálisis cerebral moderada a severa resultó menos frecuente en el grupo de sulfato de magnesio (1,9% vs. 3,5%; RR: 0,55; 95% IC: 0,32

- 0,95). El riesgo de muerte no se diferenció significativamente entre los grupos (9,5% vs. 8,5%; RR: 1,12; 95% IC: 0,85 - 1,47). No se presentaron eventos adversos que comprometieran la vida materna. **Conclusiones:** La exposición a sulfato de magnesio antes de un parto prematuro temprano no redujo el riesgo combinado de muerte y parálisis cerebral severa o moderada; si bien, la tasa de parálisis cerebral en los sobrevivientes fue menor.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A.Relevancia clínica de la investigación

¿En embarazadas en alto riesgo de parto prematuro temprano viable, la profilaxis antenatal con sulfato de magnesio comparado con placebo, es capaz de prevenir el desarrollo de parálisis cerebral en sus hijos?

Escenario clínico: Cuando un prematuro sobrevive, está expuesto a un riesgo de compromiso neurológico que es mayor mientras más prematuro sea, hasta un tercio de todos los casos de parálisis cerebral se asocian a recién nacidos de muy bajo peso, los cuales incluyen a los prematuros extremos (2). Evidencia observacional asocia a niños que fueron expuestos a sulfato de magnesio antes de su nacimiento prematuro, con un menor riesgo de parálisis cerebral (3). Una reciente revisión sistemática de

la base de datos Cochrane sintetiza los posibles efectos neuroprotectores del sulfato de magnesio antenatal en prematuros, los estudios aleatorizados controlados fueron seleccionados con una búsqueda amplia hasta el 2006. Los 4 estudios incluidos agrupan el resultado perinatal y seguimiento de 3701 prematuros, sin detectarse efecto del sulfato de magnesio sobre mortalidad pediátrica y/o parálisis cerebral. Sin embargo, la evidencia de una menor tasa de disfunción motora (RR: 0,56; IC 95%: 0,33 - 0,97) en 2 estudios, hace planteable la necesidad de realizar estudios para evaluar en forma dirigida los potenciales beneficios neurológicos del sulfato de magnesio en su uso profiláctico (4). La reciente publicación de los resultados a 2 años del seguimiento de uno de los estudios incluidos en la mencionada revisión sistemática, no encontró diferencia significativa en el desarrollo de parálisis cerebral en los sobrevivientes (5). Se espera en forma expectante los resultados de estudios que estaban diseñados para responder la pregunta inicial en forma más precisa, cómo el estudio a analizar.

B.El estudio (1)

Diseño: Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico. *Pacientes:* Embarazos únicos o gemelares desde las 24 a 31 semanas de gestación en alto riesgo de parto prematuro espontáneo (rotura prematura de membranas 22 a 31 semanas o trabajo de parto prematuro, fase activa menos de 9 cm de dilatación, con indicación de interrupción en las próximas 2 a 24 horas). No fueron elegibles pacientes si se anticipó que el parto ocurriría en las próximas 2 horas o dilatación más de 8 cm, RPM <22 semanas, rechazo del equipo tratante, anomalías fetales mayores o muerte intrauterina, hipertensión o preeclampsia y otras contraindicaciones maternas. No se usó tocolisis en ninguna rama. *Intervención:* Sulfato de magnesio o placebo idéntico con carga de 6 g seguidos de mantención de 2 g/h, si no ocurría el parto la mantención se suspendía a las 12 horas y se reiniciaba con dosis de carga si la amenaza de parto reaparecía en más de 6 horas luego de haber suspendido. En presencia de preeclampsia o eclampsia se indicó sulfato de magnesio estándar. *Resultados medidos:* Se consideró a los embarazos como unidad de análisis primaria, el estudio se diseñó en torno al resultado primario compuesto de: óbito a muerte infantil hasta el año de vida o presencia de parálisis cerebral a los 2 años de edad corregida por prematuridad. Parálisis cerebral fue definida como presencia de 2 o más características como: retraso en $\geq 30\%$ del desarrollo motor grueso con anormalidad en el

tono muscular y presencia de alteraciones severas en reflejos y movimientos. Resultados secundarios incluyeron resultados maternos y complicaciones, complicaciones neonatales, parálisis cerebral a los 2 años, óbito, muerte infantil, resultado del puntaje de Bayley para el desarrollo infantil II. *Resultados:* Para el resultado primario muerte o parálisis cerebral moderada a severa en 11,3% (118/1041) de grupo con intervención y 11,7% (128/1095) en grupo placebo. El riesgo de parálisis cerebral moderada a severa fue menor en el grupo con sulfato de magnesio (1,9% vs 3,5%) que en el grupo placebo (Tabla I). En globo los eventos adversos fueron mayores en el grupo con sulfato de magnesio en forma consistente, sin diferencia en el riesgo de depresión respiratoria ni edema pulmonar. El tratamiento se discontinuó más frecuentemente en el grupo con sulfato de magnesio. No se encontraron diferencias en un amplio espectro de resultados neonatales.

C.Análisis Crítico

Validez interna: Estudio aleatorizado con secuencia generada por computador y estratificado por centro clínico, gemelaridad y edad gestacional (<28 semanas o ≥ 28 semanas). No se explicita cómo se resguardó el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, no se explicita quienes fueron ciegos, si bien el texto hace referencia probablemente a pacientes y tratantes. No se describe si los recolectores de datos o los evaluadores de los resultados fueron ciegos. Se describe con detalle el cálculo de tamaño muestral y el método de análisis interino, el tamaño se alcanzó completamente y el estudio no se terminó prematuramente. El seguimiento fue alto con 95,6% de los niños, se detallan los criterios utilizados para definir resultados faltantes. El análisis se describe concordante al principio de intención a tratar, exclusiones post aleatorización incluyen a 13 mujeres perdidas anteparto y 95 infantes perdidos luego del alta postparto, así para el análisis primario se consideraron los resultados de 1041 embarazos de 1096 asignados a sulfato de magnesio y 1095 de 1145 embarazos asignados a placebo (95% y 95,4% respectivamente). La baja pérdida de participantes hace poco probable que los resultados observados cambien en un peor escenario (todos los perdidos con alguno de los eventos son considerados como parte de los resultados a evaluar). Se describe cuales análisis de subgrupos estaban pre especificados y cuales se realizaron posteriormente. No se realizaron ajustes para múltiples comparaciones. Se analizó en forma independiente el componente de parálisis cerebral que resultó menos frecuente que el de mortalidad global

Tabla I
RESULTADOS DE SULFATO DE MAGNESIO VS PLACEBO PROFILACTICO ANTENATAL*, EN EMBARAZOS EN RIESGO DE PARTO PREMATURO, PARA LA REDUCCION DE MUERTE O PARALISIS CEREBRAL A LOS 2 AÑOS O MAS DE SEGUIMIENTO

Resultado	Sulfato de Mg (n: 1041)	Placebo (n: 1095)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)
Muerte	99	93	-11% (-40 a 17%)	-111 NNT 71 a infinito NNH 31 a infinito
Parálisis cerebral moderada a severa	20	38	45% (6 a 85%)	67 (36 a 500)
Parálisis cerebral moderada a severa o muerte	118	128	4% (-20 a 27%)	250 NNT 33 a infinito NNH 46 a infinito

Mg: magnesio. RRR: reducción relativa de riesgo (signo negativo significa aumento de riesgo).

NNT: número necesario a tratar. NNH: número necesario para dañar. IC: intervalo de confianza.

* Resultados no ajustados de acuerdo a los datos publicados y analizados con CATmaker® Versión 1.1 Centre for Evidence-Based Medicine disponible en www.cebm.net.

(análisis pre especificado). El resultado compuesto elegido es atingente para medir el efecto de sulfato de magnesio, los componentes (mortalidad general o parálisis cerebral moderada y severa) fueron elegidos con racionalidad biológica, considerando una jerarquía de eventos relacionados a un mismo efecto neuroprotector potencial del sulfato de magnesio en los cuales existe competencia entre los componentes (no se puede evaluar la presencia de parálisis cerebral a los 2 años si hubo muerte). Esta consideración tiene la ventaja de evitar atribuir un efecto beneficioso a la intervención si sólo se consideraran los eventos del componente menos grave en los sobrevivientes (6). Bajo estas consideraciones, los componentes no tienen la misma importancia para los pacientes y es posible que no ocurran con frecuencia similar, lo cual hace más difícil la interpretación de un resultado compuesto. En el estudio analizado el componente de mortalidad general, que no se redujo con la intervención, se presentó con mayor frecuencia que el componente de parálisis cerebral disminuyendo así la capacidad de encontrar diferencias en relación al efecto potencial de la intervención sobre parálisis cerebral cuando se evalúa el resultado compuesto.

Comentarios: Estudio controlado aleatorizado con

sub óptima descripción de elementos claves metodológicos que ayudarían a definir mejor el riesgo de sesgo en los resultados, que no encuentra efecto del sulfato de magnesio en prevención de muerte o parálisis cerebral (moderada o severa) a los 2 años de seguimiento. La disminución del riesgo observada para el análisis secundario del componente de parálisis cerebral debe ser interpretada en el contexto de los otros estudios que han analizado de manera similar y por seguimiento comparable, los mismos resultados antes de proponer que la profilaxis antenatal con sulfato de magnesio en pacientes de riesgo de prematuridad tiene algún beneficio neurológico a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, *et al.* A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359(9):895-905.
2. Hack M, Costello DW. Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of pre-term children. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(4):763-74.
3. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95(2):263-9.

4. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004661.
 5. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B y cols. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(3):278-88.
 6. Sackett DL. The tactics of performing therapeutics trials. En: Haynes B, Sackett DL, Gordon G and Tugwell P (eds). *Clinical Epidemiology: How to do clinical practice research*. Third edition. Lippincott William & Wilkins 2006;76-172.
-