



ORIGINAL

Terapia prenatal con sulfato de magnesio: evolución clínica de los recién nacidos pretérmino menores de 29 semanas y correlación con la magneemia neonatal



Laura García Alonso*, Marcelino Pumarada Prieto, Eva González Colmenero, Ana Concheiro Guisán, María Suárez Albo, Cristina Durán Fernández-Feijoo, Luisa González Durán y José Ramón Fernández Lorenzo

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 16 de febrero de 2016; aceptado el 25 de abril de 2016

Disponible en Internet el 6 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Sulfato de magnesio;
Neuroprotección;
Mortalidad

Resumen

Introducción: La administración prenatal de MgSO₄ ha mostrado su eficacia en reducir la parálisis cerebral y la disfunción motora severa a los 2 años de edad.

El objetivo de este trabajo es estudiar la evolución clínica inicial de los neonatos menores de 29 semanas, que han recibido prenatalmente MgSO₄ con indicación neuroprotectora y dilucidar la asociación entre la dosis de magnesio administrada a la madre y las concentraciones de magnesio en suero neonatal.

Material y métodos: Estudio prospectivo de cohortes en el que se incluyó a los neonatos menores de 29 semanas ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario de Vigo desde diciembre del 2012 hasta julio del 2015. Análisis comparativo de resultados perinatales, de morbilidad neonatal y magneemia entre el grupo expuesto prenatalmente al sulfato de magnesio y un grupo control.

Resultados: Se incluyó a un total de 42 recién nacidos, en 28 de los cuales sus madres habían recibido MgSO₄.

Se encontró significación estadística en la variable mortalidad. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables estudiadas. Se obtuvo una correlación significativa entre la dosis total de MgSO₄ recibida por la madre y los niveles de magnesio del recién nacido en las primeras 24 h de vida (r^2 0,436; $p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura14.01.88@hotmail.com (L. García Alonso).

KEYWORDS

Magnesium sulphate;
Neuroprotection;
Mortality

Conclusiones: Se ha obtenido una menor mortalidad en el grupo expuesto a MgSO₄. No se han encontrado efectos secundarios significativos derivados de la administración de MgSO₄. La dosis de MgSO₄ recibida por las madres tiene una relación lineal con los niveles de magnesio obtenidos en los recién nacidos.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prenatal treatment with magnesium sulphate: Initial clinical outcomes in pre-term infants less than 29 weeks and correlation with neonatal magnesium levels

Abstract

Introduction: Antenatal magnesium sulphate (MgSO₄) administration has shown to be effective in minimising cerebral palsy and severe motor dysfunction at the age of 2 years.

The aim of this study is to analyse the initial clinical outcome of preterm neonates less than 29 weeks who have received prenatal MgSO₄, as well as to determine the relationship between the magnesium dose delivered to the mother and the magnesium concentration in the neonates.

Material and methods: A prospective cohort study was conducted on neonates of less than 29 weeks gestation admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Hospital Universitario de Vigo from December 2012 to July 2015. Comparative analysis was performed on the perinatal outcomes, neonatal morbidity, mortality, and magnesium levels between the groups of neonates exposed to magnesium sulphate and the control group.

Results: A total of 42 neonates were included in the study. The mothers of 28 of them had received MgSO₄ as a neuroprotective agent.

Statistical significance was obtained in the mortality variable. There were no significant differences in the rest of studied variables. There was a significant correlation between the full dose of MgSO₄ received by the mother and the levels of magnesium in the neonate in the first 24 hours of life (r^2 0.436; $P < .001$).

Conclusions: A lower mortality was observed in the group that had been exposed to MgSO₄. No significant side effects were found as a result of administering of MgSO₄. The MgSO₄ dose received by mother has a linear relationship with the magnesium levels obtained in neonates. © 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Aunque las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros se han incrementado de manera importante en los últimos 20 años, la incidencia de parálisis cerebral infantil (PCI) se ha mantenido estable en el tiempo, probablemente debido al aumento de la supervivencia de recién nacidos prematuros extremos y, por tanto, de las morbilidades y lesiones neurosensoriales asociadas^{1,2}.

El principal factor de riesgo para la PCI es el parto pretérmino, de tal manera que el 35% de las mismas se presentan en menores de 34 semanas³. La PCI es 70 veces más frecuente en menores de 28 semanas y 40 veces más frecuente en los nacidos entre las 28 a 32 semanas, en comparación con los recién nacidos a término⁴⁻⁷. El riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional.

Una revisión de la Cochrane Database of Systematic Reviews⁸ publicada en 2009 concluye que el MgSO₄ administrado a mujeres con un parto prematuro, sean cuales sean el motivo y la pauta de administración, reduce de manera significativa la parálisis cerebral y la disfunción motora severa a los 2 años de edad en los recién nacidos por debajo de 32 semanas.

Dos metaanálisis^{9,10} publicados en 2009 indican que el número necesario a tratar para prevenir un caso de PCI es de 63 gestantes.

Sin embargo, hay pocos trabajos que estudien la evolución inicial de los recién nacidos que han recibido MgSO₄ prenatalmente y que nos muestren la evolución durante el ingreso en el periodo neonatal. Existen en la literatura estudios que han comunicado una mayor incidencia de hipotonía, intubación en sala de partos, mayor necesidad de ventilación mecánica, persistencia de conducto arterioso, entre otros efectos adversos respiratorios, hemodinámicos¹¹, neurológicos y digestivos^{7,12}.

Por otro lado, existe una falta de consenso en cuanto a la dosis, el régimen estándar, la ventana terapéutica y la seguridad de su uso para la neuroprotección. La cantidad total de dosis de magnesio materna segura para los recién nacidos no se conoce, ya que su relación con la concentración de magnesio en suero neonatal no ha sido suficientemente estudiada¹³. Por tanto, aunque existe una ventana terapéutica en la que se observan los efectos neuroprotectores del magnesio, es conocido que a partir de determinados niveles de magnesemia en el recién nacido se eleva la morbimortalidad neonatal¹⁴.

El objetivo principal del presente estudio es valorar la evolución inicial de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de tercer nivel que han recibido MgSO₄ neuroprotector, analizar la aparición de posibles efectos secundarios a la administración del mismo y, por último, dilucidar la asociación entre la dosis de magnesio administrada a la madre y las concentraciones de magnesio en suero neonatal.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes desde diciembre del 2012 hasta julio del 2015. Se han incluido en dicho estudio a los recién nacidos menores de 29 semanas, hijos de madres que han recibido MgSO₄ con indicación neuroprotectora y que han ingresado en la UCIN del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Se comparó a estos prematuros con un grupo control de la misma edad gestacional, nacidos en el mismo periodo. Se ha excluido a los recién nacidos con otros factores de riesgo que influyeron en una mala evolución inmediata, en nuestra serie un paciente polimalformado y otro que falleció en las primeras horas de vida tras un desprendimiento de placenta. Se escogió a los menores de 29 semanas por tratarse de un grupo de edad gestacional que es más subsidiario de necesitar maniobras avanzadas de reanimación en sala de partos, mayor soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva y por ser más susceptibles de presentar secuelas neurológicas^{1,5}.

Se recogieron las siguientes variables perinatológicas: edad gestacional, peso, pequeño para la edad gestacional (definido como peso por debajo del percentil 10), sexo, gemelaridad, parto por cesárea, administración de corticoides prenatales, corioamnionitis (diagnosticada a través de estudio histológico), preeclampsia, diabetes gestacional y tiempo de rotura de bolsa amniótica.

Se analizó la necesidad en la primera hora de vida de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada o intensa (definida por cualquiera de los 3 siguientes: intubación, masaje cardíaco, adrenalina), el Apgar en el 1° y el 5° min y el pH de arteria umbilical.

Se estudiaron una serie de variables hemodinámicas, respiratorias, neurológicas, digestivas, oftalmológicas e infecciosas.

Desde el punto de vista hemodinámico, se comprobó ecográficamente la persistencia de ductus arterioso, la necesidad de expansión de volumen y la administración de inotrópicos por hipotensión.

Para valorar la influencia del MgSO₄ desde el punto de vista respiratorio, se tuvieron en cuenta la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la administración de surfactante, los días totales de oxigenoterapia, la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y su gravedad (según la definición del comité de estándares de la Sociedad Española de Neonatología de 2013)¹⁵ y la administración de corticoides por vía intravenosa para la DBP.

Se incluyeron en el trabajo variables digestivas tales como presencia de enterocolitis necrosante (NEC)¹⁶, el día de inicio de nutrición enteral y el día de vida en que se consiguió alimentación enteral exclusiva sin necesidad de aportes parenterales de ningún tipo.

Así mismo se analizó la evolución neurológica: desarrollo de hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia

periventricular; evolución oftalmológica: retinopatía del prematuro; infecciosa: sepsis nosocomial (definida por la positividad de un hemocultivo o por la combinación de elevación de reactantes de fase aguda y clínica de sepsis) y la mortalidad.

El régimen utilizado para la administración de MgSO₄ con intención neuroprotectora en nuestro centro es el mismo que viene siendo utilizado para el tratamiento de la preeclampsia y/o prevención de la eclampsia¹³. La administración de MgSO₄ se inicia con una dosis de carga de 4 g a pasar en media hora y se continúa con una perfusión de 1 g/h hasta que se produzca el parto. El MgSO₄ debe de ser suspendido, si no se ha producido el parto, a las 24 h de haber iniciado la perfusión. Si tras la interrupción de la perfusión volviera a aparecer el riesgo de parto pretérmino inminente, se reiniciaría el tratamiento con MgSO₄. Si han pasado menos de 6 h desde la suspensión de la perfusión, se continuaría con la dosis de mantenimiento, en caso contrario, se volvería a repetir el bolo inicial.

Para estudiar la relación entre la dosis total de magnesio recibida por las madres y la magnesemia en el recién nacido, se procedió a realizar dicha determinación en todos los prematuros cuyas madres habían recibido MgSO₄, dentro de las primeras 24 h de vida aprovechando la realización de una analítica por otro motivo.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 21. El análisis de distribución de las variables se ha realizado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de los parámetros cuantitativos se ha realizado según su distribución: test de t de Student y test de ANOVA para aquellos parámetros con distribución normal y, para no paramétricos, utilizamos el test U de Mann-Whitney. Las diferencias de las variables nominales se han analizado mediante test chi-cuadrado. Para determinar las correlaciones estadísticas significativas entre parámetros cuantitativos, se ha aplicado un análisis de regresión lineal. Se ha considerado que existen diferencias estadísticamente significativas cuando en el resultado de cualquiera de los análisis mencionados anteriormente la p ha sido < 0,05.

Resultados

Se obtuvo un tamaño muestral de 42 recién nacidos menores de 29 semanas, 28 expuestos prenatalmente a MgSO₄ frente a 14 no expuestos.

Ambos grupos tenían unas características perinatológicas generales similares, lo que permitió la comparación entre los grupos de tratados y no tratados. Se encontró mayor tasa de cesáreas (85,7%) y de gemelos (46,4%) en el grupo que habían sido tratados con MgSO₄ (tabla 1), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

No se obtuvieron diferencias en la evolución entre ambos grupos en lo que respecta a necesidad de RCP avanzada, Apgar, pH de arteria umbilical, variables respiratorias, hemodinámicas, neurológicas, retinopatía superior a grado 2 y sepsis nosocomial (tabla 2). En cambio, sí se encontró una mayor mortalidad en el grupo no tratado con MgSO₄ (21,4%), lo que resultó significativo estadísticamente. Así mismo, si bien el desarrollo de DBP fue similar en ambos grupos, el subgrupo de menores de 29 semanas no tratado con sulfato

Tabla 1 Variables perinatológicas

	MgSO4	No MgSO4	Valor p
Número (%)	28 (66,7)	14 (33,3)	
Peso (g) (media±DE)	869,68 ± 207,19	951,43 ± 244,07	NS
Edad gestacional (semanas) (media+DE)	27,26 ± 1,18	26,84 ± 1,93	NS
Sexo masculino (%)	14 (50)	8 (57,1)	NS
Pequeño edad gestacional (%)	6 (21,4)	2 (14,3)	NS
Corticoides prenatales (%)	28 (100)	13 (92,9)	NS
Corioamnionitis (%)	13 (48,1)	9 (69,2)	NS
Preeclampsia (%)	5 (17,9)	0	NS
HTA (%)	2 (7,1)	0	NS
Gemelaridad (%)	13 (46,4)	1 (7,1)	0,016
Cesárea (%)	24 (85,7)	7 (50)	0,022
Diabetes gestacional (%)	2 (7,1)	3 (21,4)	NS

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; MgSO4: terapia con sulfato de magnesio prenatal; No MgSO4: no terapia con sulfato de magnesio prenatal; NS: no significativo.

Tabla 2 Resultados evolutivos

	MgSO4	No MgSO4	Valor p
Magneemia (mg/dL) (media±DE)	2,68 ± 0,10	1,89 ± 0,66	< 0,001
Calcemia (mg/dL) (media±DE)	4,87 ± 0,88	5,2 ± 0,98	NS
RCP avanzada (%)	18 (64,3)	10 (71,4)	NS
pH arteria umbilical (media±DE)	7,27 ± 0,11	7,21 ± 0,17	NS
Apgar 1 (media±DE)	7,03 ± 1,15	6,36 ± 1,15	NS
Apgar 5 (media±DE)	8,34 ± 0,72	8,00 ± 0,88	NS
VMI (%)	23 (82,1)	13 (92,9)	NS
Surfactante (%)	23 (82,1)	12 (85,7)	NS
Días totales O2 (media±DE)	42,10 ± 21,25	47,09 ± 25,50	NS
DBP (%)	21 (75)	8 (72,7)	NS
DBP moderada-grave (%)	2 (9)	5 (62,5)	0,007
Corticoides iv (%)	6 (20,7)	0	NS
Inotrópico (%)	15 (53,6)	9 (64,3)	NS
PDA (%)	12 (42,9)	7 (50)	NS
Inicio enteral (días) (media±DE)	2,41 ± 0,98	3,38 ± 1,80	NS
Enteral completa (días) (media±DE)	20,48 ± 15,55	25,09 ± 13,59	NS
Muerte (%)	0	3 (21,4)	0,029
HIV (%)	7 (25)	6 (42,9)	NS
HIV grado III-IV (%)	5 (17,9)	5 (35,7)	NS
NEC (%)	5 (17,9)	4 (30,8)	NS
LPV (%)	4 (14,3)	0	NS
ROP > 2 (%)	10 (35,7)	2 (18,2)	NS
Sepsis nosocomial (%)	17 (60,7)	8 (61,5)	NS

DBP: displasia broncopulmonar; DE: desviación estándar; HIV: hemorragia intraventricular; iv: vía intravenosa; LPV: leucomalacia periventricular; MgSO4: terapia prenatal con sulfato de magnesio; No-MgSO4: no terapia prenatal con sulfato de magnesio; NEC: enterocolitis necrosante; PDA: persistencia ductus arterioso; RCP avanzada: reanimación cardiopulmonar avanzada; ROP > 2: retinopatía de la prematuridad superior a grado 2; VMI: ventilación mecánica invasiva.

de magnesio presentó más casos de DBP moderada-grave (5 casos moderada-grave respecto a 2).

Todos los recién nacidos y sus madres fueron incluidos en el estudio de la relación entre dosis de magnesio materna y la magnesemia neonatal. En el grupo que recibió tratamiento, 8 neonatos recibieron prenatalmente 4 g, 12 neonatos más de 8 g y en los restantes 8 neonatos a las madres se les administró entre 4 y 8 g de MgSO₄. La dosis media de magnesio que recibieron las madres fue de 10,09 g, con una mediana de 7,5 g¹⁴. Los niveles medios de magnesio en los recién nacidos expuestos fueron de 2,68 mg/dL (mediana de 2,65 mg/dL), hallándose diferencias significativas con la magnesemia en el primer día de vida de los no tratados con MgSO₄ (tabla 3). Se ha podido establecer una correlación lineal estadísticamente significativa entre la dosis de MgSO₄ recibida por las madres y la magnesemia de los recién nacidos obtenida dentro de las primeras 24 h de vida ($r^2 = 0,436$; $p < 0,001$). En nuestra serie la magnesemia máxima fue de 4,04 mg/dL y correspondió a un niño cuya madre había recibido 20 g de MgSO₄.

Teniendo en cuenta la dosis de magnesio administrada a la madre y la magnesemia del recién nacido (tabla 3), se analizaron los datos con el objetivo de hallar una correlación entre el peso del recién nacido y la magnesemia, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Así mismo, se compararon los niveles de magnesio en recién nacidos pretérmino cuya madre solamente había recibido el bolo de 4 g de MgSO₄ con los niveles en hijos de madres que no habían recibido magnesio. El grupo que había recibido el bolo de magnesio de 4 g tenía una magnesemia media de 2,39 mg/dL (mediana 2,3 mg/dL) y el grupo que no había recibido magnesio presentaba en contraposición una magnesemia media 1,89 mg/dL (mediana 1,86 mg/dL), objetivándose entre ambos diferencias con significación estadística.

Discusión

En cuanto a la evolución inicial en sala de partos, no se han hallado diferencias significativas en la RCP, sin presentar mayor necesidad de reanimación avanzada, ni en puntaje de Apgar ni en valores de pH de arteria umbilical. Estos resultados coinciden con los de otras largas cohortes que ya apuntan a la seguridad del MgSO₄ en estas circunstancias¹⁷.

Desde el punto de vista de la evolución respiratoria, no hubo diferencias en la necesidad de ventilación mecánica invasiva, surfactante y días totales de oxígeno, por lo que no puede atribuirse al MgSO₄ ningún efecto secundario en este sentido, a diferencia de lo que se consideraba tradicionalmente, relacionándose la terapia de MgSO₄ con una mayor depresión respiratoria¹⁸. El grupo de tratados desarrolló DBP de menor severidad.

Desde el punto de vista hemodinámico, la ausencia de efectos adversos también fue la norma coincidente con otros trabajos, no siendo mayor el número de ductus arterioso permeable ni la necesidad de inotrópicos¹⁹. En el resto de parámetros evolutivos no se han encontrado diferencias durante el periodo de ingreso en la Unidad Neonatal, observándose así que a nivel neurológico, el desarrollo de HIV y la leucomalacia fueron similares en ambos grupos. En este sentido, resulta interesante el estudio a largo plazo de estos

niños para una valoración de su desarrollo psicomotor. A nivel digestivo, tampoco existe discordancia respecto al desarrollo de NEC, el inicio de la alimentación enteral y los días con los que alcanzaron la enteral completa. Así mismo, se obtuvieron resultados homogéneos en cuanto al desarrollo de retinopatía de la prematuridad a nivel oftalmológico y el desarrollo de sepsis nosocomial a nivel infeccioso.

La variable mortalidad sí que encontró diferencias en el grupo tratado con MgSO₄. Nuevamente, el pequeño tamaño de la muestra hace que debamos tomar este resultado con mucha cautela y seguir recogiendo datos para futuras comparaciones. Debemos recordar que ya la Cochrane Database of Systematic Reviews de 2009¹³ establece que cuando la administración de magnesio había sido exclusivamente con indicación de neuroprotección, la tasa combinada de muerte y parálisis cerebral a los 2 años se ve reducida en este grupo de niños^{9,20}.

Cabe preguntarse si el éxito de la administración de MgSO₄ en relación con la disminución de la mortalidad infantil se inicia ya en el periodo neonatal. Existen otros trabajos en la literatura donde también se recoge una menor mortalidad en el grupo tratado con MgSO₄¹⁷, sin haberse aclarado el mecanismo de acción. En los últimos años han aparecido estudios que relacionan la administración de MgSO₄ prenatal con un menor consumo de oxígeno a nivel del cerebro del recién nacido y una menor extracción tisular de oxígeno a dicho nivel (cFTOE)²¹.

Respecto a la dosis de magnesio administrada a las madres, se encontró una relación lineal entre esta y los niveles de magnesio en los recién nacidos menores de 29 semanas en las primeras 24 h de vida. Esta circunstancia permite establecer dosis maternas de seguridad que eviten efectos secundarios en el prematuro.

Los niveles medios de magnesio en los recién nacidos fueron de 2,68 mg/dL, niveles inferiores a los 4,5 mg/dL que se relacionan potencialmente con secundarismos y peor evolución clínica durante el periodo neonatal²². Es muy probable que la ausencia de efectos secundarios derivados de la administración de MgSO₄ en nuestra serie sea debida a que las dosis administradas a las madres fueron bajas, en líneas generales. En nuestro grupo de tratados, la magnesemia máxima fue de 4,04 mg/dL y correspondió a un niño cuya madre había recibido 20 g de MgSO₄. Por lo tanto, podemos establecer un nivel de seguridad en los 20 g totales administrados y las 16 h de perfusión continua, ya que a partir de esa dosis nos acercamos peligrosamente a niveles que asocian peores evoluciones.

En 8 de los 28 recién nacidos pretérmino cuyas madres habían sido tratadas con MgSO₄ solo se pudo administrar el bolo inicial de 4 g, por la inminencia del parto. Incluso en los hijos de estas madres, los niveles de magnesio fueron superiores y tenían significación estadística cuando se comparaban con los niveles en hijos de madres que no habían recibido magnesio. Por esta razón, recomendamos al menos la administración del bolo de 4 g de magnesio a las madres de los pretérmino menores de 29 semanas, aunque el nacimiento sea inminente.

También recomendamos la determinación analítica de los niveles de magnesio en todos los recién nacidos cuyas madres hayan recibido dicho fármaco prenatalmente. En primer lugar, por el aumento de la mortalidad detectada a partir de niveles 4,5 mg/dL de magnesemia²² y, en segundo

Tabla 3 Niveles medios de magnesio y magnesemia por grupos de dosis materna administrada

	Magnesio		No magnesio	Valor p
RN (N)	28		14	
Mg (mg/dL) (media±DE)	2,68 ± 0,10		1,89 ± 0,66	< 0,001
	No MgSO4	MgSO4 ≤ 4 g	MgSO4 > 4 g y < 8 g	MgSO4 ≥ 8 g
RN (N)	14	8	8	12
Mg RN (mg/dL) (media±DE)	1,89 ± 0,66	2,39 ± 0,13	2,40 ± 0,11	3,07 ± 0,16
	Valor p = 0,002			

lugar, por los ajustes que va a ser necesario realizar en las composiciones de las nutriciones parenterales que puedan recibir estos niños durante los primeros días de vida, hasta que se normalicen sus cifras de magnesio en sangre.

En conclusión, el MgSO₄ se presenta como un fármaco que parece ser seguro a las dosis administradas en nuestro estudio, cuyas concentraciones séricas en las primeras 24 h de vida en el recién nacido mantienen un relación lineal con la dosis total de magnesio recibida por la madre.

Son necesarios estudios que realicen un seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en este trabajo para valorar el impacto que la terapia con MgSO₄ ejerce en el desarrollo neurológico posterior.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal de nuestra Unidad que colabora en el tratamiento de estos pacientes. Al doctor Pumarada, por su colaboración y por incentivar a llevar a cabo este trabajo. Finalmente, y muy especialmente, a todos los pacientes y sus familias.

Bibliografía

- Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfors L, Niklasson A, Hagberg H. Cerebral palsy in preterm infants: A population-based case-control study of antenatal and intrapartum risk factors. *Acta Paediatr.* 2002;91:946–51.
- Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51:775–86.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:57–9.
- Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta Paediatr.* 2005;94:287–94.
- Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med.* 1987;15:333–9.
- Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix

- hemorrhage in intubated infants less than 1751 grams. *Obstet Gynecol.* 1988;72:571–6.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 1995;95:263–9.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD004661.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1327–33.
- Constantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;114:354–64.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2669–76.
- Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1111–8.
- Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;2:CD00932.
- McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, Palatnik A, Stamilio DM. Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2014;124:749–55.
- Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al., Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013;79(262.):e1–6.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179–201.
- Weisz DE, Shivananda S, Asztalos E, Yee W, Synnes A, Lee SK, et al., Canadian Neonatal Network. Intrapartum magnesium sulfate and need for intensive delivery room resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F59–65.
- Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516–29.
- De Jesus LC, Sood BG, Shankaran S, Kendrick D, Das A, Bell AF, et al., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

- Antenatal magnesium sulfate exposure and acute cardiorespiratory events in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:4e1-7e.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No 455. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010;115:669-71.
 21. Stark Michael J, Hodyl Nicolette A, Andersen Chad C. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment for neonatal neuro-protection on cerebral oxygen kinetics. *Pediatr Res.* 2015;78:310-4.
 22. Borja del Rosario P, Basu SK, Haberman S, Bhutada A, Rastogi S. Neonatal serum magnesium concentration are determined by total maternal dose of magnesium sulfate administered for neuroprotection. *J Perinat Med.* 2014;42:207-11.