

NEUROPROTECCIÓN FETAL

Fetal neuroprotection

	Lino Arturo Rojas Pérez* ⁽¹⁻⁴⁾	linoarojas@hotmail.com
	Blanca Herminia Cruz Basantes ^{1,4}	blancahcrusb@hotmail.com
	Lino Arturo Rojas Cruz ^{3,4}	lino91_rojas001@hotmail.com
	Augusto Ernesto Rojas Cruz ^{2,4}	augusrojascruz@hotmail.com
	Andrés Eduardo Rojas Cruz ⁴	andresrojascruz@hotmail.com
	María Daniela Villagómez Vega ⁴	danny_danila@hotmail.com

¹ Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

² Facultad de Salud Pública, Carrera de Promoción para la Salud, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Nacional de Chimborazo, Avenida Antonio José de Sucre Km 1 1/2 vía a Guano, código postal 060103, Riobamba-Ecuador.

⁴ ProSalud Medical Center, Jacinto González 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

* Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

* linoarojas@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La parálisis cerebral infantil involucra a un grupo de alteraciones del sistema nervioso central que producen disfunción motora que afecta el tono muscular, la postura y el movimiento. **Objetivo:** Determinar el mejor tratamiento preventivo de la parálisis cerebral infantil en la gestante con alto riesgo de parto prematuro inminente. **Metodología:** Se utilizó la pregunta clínica bajo el formato PICO ¿Cuál es el tratamiento preventivo más eficaz para la prevención de la parálisis cerebral infantil en pacientes con alto riesgo de parto prematuro inminente?. La población son las embarazadas con alto riesgo de parto prematuro inminente, la intervención es la administración de neuroprotección, la comparación es la no administración de neuroprotección y el resultado la disminución de parálisis cerebral infantil. **Resultados:** Para realizar esta revisión no sistemática se obtuvieron 213 artículos, de los cuales se descartan 178 por no estar dentro de los criterios de inclusión y se obtienen 35 artículos, para el proceso de elaboración de esta investigación. **Discusión:** La administración de sulfato de magnesio como neuroprotección infantil, disminuye el riesgo de parálisis cerebral en los recién nacidos que nacen entre las 24 a 31 semanas con 6 días. **Conclusiones:** El sulfato de magnesio es el medicamento con mayor eficacia para la prevención de parálisis cerebral infantil si se administra por lo menos durante cuatro horas en las pacientes con alto riesgo de parto prematuro inminente entre las 24 y 31 semanas con 6 días.

Palabras claves: neuroprotección, feto, sulfato de magnesio.

ABSTRACT

Introduction: Childhood cerebral palsy involves a group of disorders of the central nervous system that produce motor dysfunction that affects muscle tone, posture, and movement. **Objective:** To determine the best preventive treatment for infantile cerebral palsy in pregnant women at high risk of imminent preterm birth. **Methodology:** The clinical question under the PICO format was used: What is the most effective preventive treatment for the

prevention of infantile cerebral palsy in patients at high risk of imminent preterm birth? The population is pregnant women at high risk of imminent preterm birth, the intervention is the administration of neuroprotection, the comparison is the non-administration of neuroprotection, and the result is the decrease in infant cerebral palsy.

Results: To carry out this non-systematic review, 213 articles were obtained, of which 178 were discarded for not being within the inclusion criteria and 35 articles were obtained for the process of preparing this research.

Discussion: The administration of magnesium sulfate as infant neuroprotection decreases the risk of cerebral palsy in newborns born between 24 to 31 weeks with 6 days. **Conclusions:** Magnesium sulfate is the most effective drug for the prevention of infantile cerebral palsy when administered for at least 4 hours in patients at high risk of imminent preterm birth between 24 and 31 weeks 6 days.

Key words: neuroprotection, fetus, magnesium sulfa.

➤ 1. Introducción

La parálisis cerebral infantil (PCI) involucra una serie de problemas y complicaciones del sistema nervioso central que llevan a trastornos motores permanentes que afectan el tono muscular, el movimiento y la postura, que incluyen hipotonía, espasticidad, discinesia y ataxia, producida por el daño del tejido cerebral fetal o infantil en desarrollo por diferentes causas perinatales o neonatales no progresivas (1,2).

La disfunción motora altera las habilidades funcionales y la actividad pudiendo tener diferentes presentaciones de acuerdo a la severidad de afectación cerebral. Puede acompañarse de sensación o percepción alterada, alteraciones intelectuales, problemas de comunicación y comportamiento, complicaciones músculo esqueléticas y convulsiones (2).

La PCI no es un problema neurodegenerativo, pero sus características clínicas pueden variar de acuerdo a la maduración del sistema nervioso central (3).

Se presenta aproximadamente del 2 al 3.4% por 1000 nacidos vivos, y su prevalencia es mayor en los recién nacidos (RN) prematuros comparados con los RN a término, sobre todo de mientras menor edad gestacional tengan al nacimiento, mayor será el riesgo de presentar esta complicación. Igualmente mientras menor sea el peso al nacimiento, mayor será el riesgo de presentar PCI (2).

- Para los RN < de 28 semanas, aproximadamente 82 por 1000 nacidos vivos.
- Para los RN de 28 a 31 semanas, aproximadamente 43 por 1000 nacidos vivos.
- Para los RN de 32 a 36 semanas,

aproximadamente 8.8 por 1000 nacidos vivos.

- Para los RN > de 36 semanas, aproximadamente 1.4 por 1000 nacidos vivos.

De acuerdo al peso al nacimiento (2):

- Peso < de 1500 g aproximadamente 59,2 por 1000 nacidos vivos.
- Peso de 1500 a 2499 g aproximadamente 10,2 por 1000 nacidos vivos.
- Peso > de 2500 g aproximadamente 1,33 por 1000 nacidos vivos.

Los RN prematuros sobre todo los prematuros extremos o muy prematuros (menor de 32 semanas de edad gestacional) presentan menos del 50 % de los casos de PCI.(2). Existen estudios sobre todo en países de bajos ingresos económicos que indican que las infecciones son una de las principales causas de PCI, probablemente por la reducción de la supervivencia de los RN prematuros (4,5).

Los principales factores de riesgo de PCI son la prematuridad y el bajo peso al nacer, además se reporta como factores importantes y desencadenantes factores prenatales como el consumo materno de alcohol, el tabaquismo materno, infecciones durante la gestación, la obesidad materna, enfermedades crónicas como la diabetes tipo I y tipo II, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn durante el embarazo, (6–9).

Es multifactorial la etiología de la PCI, puede ser desencadenada por cualquier estímulo que tenga un impacto negativo en el cerebro del feto o del neonato que está en desarrollo. Dentro de los principales causales se determina el parto

prematuro, sobre todo a menor edad gestacional, mayor es el riesgo de PCI, restricción del crecimiento intrauterino, infecciones maternas o fetales, embarazo múltiple, hipotiroidismo materno no tratado, hipotiroidismo fetal congénito, asfixia perinatal, malformaciones congénitas, accidente cerebro vascular perinatal; pero en muchos casos no se determina el causal específico (10).

Un estudio realizado en Australia corroboró sobre la etiología multifactorial de la PCI, en la cual se encontró que el 98 % de las causas determinantes eran distintas de la hipoxia intraparto y determinó que las principales causas eran (2).

- Prematuridad en el 78 %.
- Restricción del crecimiento intrauterino en el 34 %.
- Infección intrauterina en el 28 %.
- Hemorragia obstétrica anteparto en el 37 %.
- Patología placentaria severa en el 21 %.
- Embarazo múltiple en el 20 %.

Con relación a la prematuridad la PCI se produce generalmente como complicación de la leucomalacia periventricular la cual se refiere a una lesión de la sustancia blanca cerebral que afecta a la materia blanca responsable del control motor de los miembros inferiores. Se produce una necrosis focal periventricular, con formación quística y lesión difusa de la sustancia blanca cerebral. Esta lesión afecta principalmente a los prematuros. También se produce como complicación de una hemorragia periventricular y de displasia broncopulmonar (2).

Puede presentarse como complicación de una lesión hipóxico isquémica cerebral perinatal, pero la evidencia refiere que esto representa < 3 % de los casos. Las anomalías congénitas representan aproximadamente el 15 % de los casos, se refiere a anomalías estructurales del sistema nervioso central como anomalías en otros sitios, pero ésta es causa más común en RN a término que en RN prematuros. Dentro de las principales están la microcefalia y la hidrocefalia congénita; y dentro de las anomalías fuera del sistema nervioso central están las malformaciones cardíacas, esqueléticas y del tracto urinario (1,2,11).

Con relación a los embarazos múltiples pueden

presentar PCI por ser frecuente en estos embarazos la prematuridad, el bajo peso al nacer, las anomalías congénitas, conexiones vasculares anormales. El accidente cerebrovascular perinatal predispone a la PCI, principalmente causa espasticidad unilateral, y se produce por problemas tromboembólicos y protrombóticos generalmente. Las infecciones intrauterinas sobre todo por citomegalovirus, el virus del Zika, de la varicela, la sífilis, y la toxoplasmosis están dentro de los principales desencadenantes (2).

Como se ha mencionado, la PCI es una complicación grave que puede causar deterioro neurológico en los RN y en los niños, y una de las principales causas responsables de esta patología es la prematurez, por lo tanto, dentro de las principales recomendaciones para prevención de esta patología está la administración de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal (1,11–27).

En este artículo de revisión se analizará la mejor evidencia disponible hasta el momento sobre la neuroprotección fetal como prevención de la parálisis cerebral infantil en embarazos de alto riesgo de parto prematuro inminente.

El objetivo propuesto de este trabajo investigativo es determinar el mejor tratamiento preventivo de la parálisis cerebral infantil en la gestante con alto riesgo de parto prematuro inminente.

La pregunta clínica que ayudará a encontrar la evidencia científica en esta investigación es ¿Cuál es el tratamiento preventivo más eficaz para la prevención de la parálisis cerebral infantil en pacientes con alto riesgo de parto prematuro inminente?

» 2. Metodología

Se utilizó como pregunta clínica para la elaboración de este artículo de revisión es ¿Cuál es el tratamiento preventivo más eficaz para la prevención de la parálisis cerebral infantil en pacientes con alto riesgo de parto prematuro inminente?

La pregunta se elaboró bajo el formato PICO en la cual la población son las embarazadas con alto riesgo de parto prematuro inminente, la intervención es la administración de neuroprotección, la comparación es la no administración de neuroprotección y el resultado

la disminución de parálisis cerebral infantil.

Se consulto en diferentes bases de datos como PubMed, Cochrane library, UpToDate y DynaMed

En la búsqueda de información se utilizó los términos MeSH neuroprotección, feto, las cuales se obtuvieron de las palabras en español neuroprotección y feto que se consultaron en la página de descriptores de ciencias de la salud <https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Como términos MeSH en la búsqueda de PubMed se utilizó neuroprotección AND feto y en la búsqueda avanzada se utilizó el algoritmo de búsqueda ("Neuroprotection"[Mesh]) AND "Fetus"[Mesh].

En la búsqueda en Cochrane Library en búsqueda avanzada se utilizó los términos Mesh neuroprotection AND feto.

Para la búsqueda en la base de datos de DynaMed se utiliza los términos fetal neuroprotection.

En la búsqueda de la base de datos de UpToDate su utilizó los términos fetal neuroprotection.

Los criterios de inclusión para la elaboración de este artículo son: que los artículos científicos sean de los últimos 7 años por la poca información que existe al respecto de este tema, es decir del 2015 al 2022, que sean en idioma español o en idioma inglés y que se pueda obtener el texto completo del artículo. Los criterios de exclusión son los artículos científicos de más de 7 años de publicación, en idioma diferente al inglés y al español y que no se pueda obtener el texto completo del artículo.

Para la selección del artículo que se utilizará en esta revisión se leyó el título y el resumen de todos los artículos encontrados, que incluyen revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados, revisiones no sistemáticas.

» 3. Resultados

Para realizar esta revisión no sistemática se obtuvieron 213 artículos, de los cuales se descartan 178 por no estar dentro de los criterios de inclusión y se obtienen 35 artículos científicos en el proceso de elaboración de esta investigación.

En la base de datos de PubMed se utilizó como algoritmo ("Neuroprotection"[Mesh]) AND

"Fetus"[Mesh] y se obtiene 23 resultados; se aplica como filtros texto completo y que sean desde el año 2015 al 2022 y se obtiene 15 resultados, de los cuales se descarta cuatro artículos por no tener relación directa con la investigación y se utilizan 11 artículos obtenidos en esta base en la elaboración de esta investigación.

En la base de Cochrane Library se utilizó en búsqueda avanzada los términos Mesh neuroprotection AND feto, y se aplica filtros años 2015 – 2022 y se encuentra 24 estudios clínicos; se excluyen 17 por no corresponder a los criterios de inclusión, se utiliza 7 en esta investigación.

En la base de datos de DynaMed se utiliza los términos fetal neuroprotection, se obtiene 16 resultados, se descartan 5 que no tienen relación con la investigación y se utilizan 11 artículos para esta revisión.

En la base de datos de UpToDate se utilizó los términos fetal neuroprotection; se obtiene 150 resultados, de los cuales se descartan 145 por no corresponder a los criterios de inclusión y se utilizan cinco artículos para esta revisión.

» 4. Discusión

La PCI es una grave complicación que afecta principalmente al sistema nervioso central provocando trastornos motores permanentes que afectan el tono muscular, el movimiento y la postura, que incluyen hipotonía, espasticidad, discinesia y ataxia, producida por el daño del tejido cerebral fetal o infantil en desarrollo por diferentes causas perinatales o neonatales no progresivas (1,2). Es la principal causa de afectación neurológica en los niños; y el parto prematuro y el bajo peso al nacimiento son los principales factores de riesgo para que se presente esta complicación (12,28).

Como tratamiento neuroprotector se ha utilizado la administración de halopurinol en la madre, en casos de hipoxia fetal intrauterina para determinar menor riesgo de lesión hipóxica cerebral, pero los resultados no han sido prometedores (29); igualmente se han realizado estudios con la administración de melatonina en la madre como efecto neuroprotector fetal con resultados no satisfactorios hasta el momento; se necesitan más estudios clínicos para tener una mejor perspectiva de la utilización de este medicamento como agente neuroprotector

(30,31).

Otro medicamento que se utiliza como agente neuroprotector para prevención de la PCI es el sulfato de magnesio, para el cual existe múltiples estudios que avalan la eficacia y seguridad de su uso; entre el principal mecanismo de acción está (1,12,14,17):

- Estabiliza la presión arterial y normaliza el flujo sanguíneo cerebral al equilibrar la circulación cerebral.
- Estabiliza las membranas neuronales y bloquea neurotransmisores excitatorios como el glutamato, previniendo lesiones excitatorias cerebrales.
- Tiene un efecto antioxidante y evita el daño oxidativo.
- Tiene un efecto antiinflamatorio y previene lesiones inflamatorias cerebrales.

Además el sulfato de magnesio se ha asociado en los prematuros con disminución de la hemorragia cerebelosa (32).

La evidencia al momento apoya a la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotector para prevención de la PCI (1,12,33).

La revisión sistemática con metanálisis y análisis secuencial de ensayos publicada por el Royal College of Obstetricians & Gynaecologists en el año 2020 concluye que el sulfato de magnesio administrado en mujeres con riesgo inminente de parto prematuro disminuye el riesgo de parálisis cerebral infantil, la cual tiene similares resultados con otras revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayo clínicos aleatorizados sobre esta temática (12,34).

Los principales hallazgos publicados por el Royal College of Obstetricians & Gynaecologists fueron (12,34):

- Reducción de la parálisis cerebral infantil con un riesgo relativo (RR) 0,68 con un índice de confianza (IC) del 95 %: 0,54-0,87). El riesgo absoluto de parálisis cerebral fue del 3,4 % para los fetos expuestos a la terapia de sulfato de magnesio prenatal frente al 5 % para los fetos no expuestos, lo que da una reducción del riesgo absoluto del 1,6 %.
- Reducción de la disfunción motora gruesa con un RR 0,61, IC del 95 %: 0,44 a 0,85.

Las pacientes con riesgo inminente de parto prematuro es decir que existe alto riesgo de este tipo de parto en las próximas 24 horas, son las mejores candidatas para la administración del sulfato de magnesio como neuroprotección, incluye las pacientes con ruptura prematura de membranas con alto riesgo de parto prematuro inminente, o parto prematuro indicado médicamente u obstéticamente (1,2,12).

La edad gestacional recomendada para la neuroprotección está entre las 24 y 31 semanas con 6 días que presentan alto riesgo de parto prematuro inminente. Ningún estudio clínico aleatorizado a administrado el sulfato de magnesio en edad gestacional inferior a las 24 semanas, aunque un estudio observacional prospectivo incluyó gestaciones entre de 22 a 26 semanas con 6 días, asociando el sulfato de magnesio como neuroprotector y la administración de corticoides para maduración pulmonar fetal y obtuvieron resultados satisfactorios con tasas más bajas de alteración grave del desarrollo neurológico o muerte y muerte en comparación con la administración solamente de corticoides prenatales (35).

La dosis recomendada del sulfato de magnesio es de 4 g por vía intravenosa (IV) como dosis de ataque o dosis de impregnación, seguida de la administración de 1 g por hora en venoclisis continua como dosis de mantenimiento. Este mantenimiento se recomienda por 24 horas o hasta el parto, lo que ocurra primero; es decir si el parto se produce antes de las 24 horas se suspende el sulfato de magnesio, pero si llega a las 24 horas y no se ha producido el parto, igualmente se suspende el sulfato de magnesio (12,14).

Se recomienda por lo menos que el sulfato de magnesio haya recibido la paciente por lo menos cuatro horas antes del parto para que tenga un efeto neuroprotector adecuado (17).

Existe evidencia insuficiente para recomendar el retratamiento con sulfato de magnesio en caso de que el parto no se haya producido dentro de las 24 horas del inicio de su administración (12,17).

Siempre que se administre el sulfato de magnesio es necesario realizar una investigación de signos clínicos de intoxicación por el sulfato de magnesio, por lo que se recomienda vigilar la presencia

de reflejos osteotendinosos, una frecuencia respiratoria de por lo menos de 12 por minuto y una diuresis de \geq de 0,5 mL / kg de peso / hora, o por lo menos 100 mL en cuatro horas (12,25).

El sulfato de magnesio está contraindicado en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis, porque puede desencadenar una crisis de miastenia y puede provocar una debilidad muscular profunda y/o insuficiencia respiratoria y, a menudo, requiere ventilación mecánica (12,25).

La evidencia disponible hasta el momento refiere que el sulfato de magnesio es un medicamento efectivo como neuroprotección, para la prevención de la parálisis cerebral infantil, sobre todo si se utiliza en el riesgo de parto prematuro inminente entre las semanas 24 a 31 semanas con 6 días (26).

» 5. Conclusiones

La parálisis cerebral infantil es una grave complicación que afecta principalmente al sistema nervioso central provocando trastornos motores permanentes que afectan el tono muscular, el movimiento y la postura, producida por el daño del tejido cerebral fetal o infantil en desarrollo por diferentes causas perinatales o neonatales no progresivas.

Es la principal causa de afectación neurológica en los niños; y el parto prematuro y el bajo peso al nacimiento son los principales factores de riesgo para que se presente esta complicación.

El sulfato de magnesio es el principal medicamento que se utiliza como neuroprotector para evitar la parálisis cerebral infantil.

La dosis recomendada es de 4 g por vía intravenosa como dosis de impregnación, seguida de 1 g por hora en venoclisis continua.

Se recomienda la administración del sulfato de magnesio como neuroprotector por 24 horas o hasta el parto, lo que ocurra primero.

Existe evidencia débil sobre el retratamiento con sulfato de magnesio en caso de que no se produjo el parto en 24 horas.

Para una mejor eficacia del sulfato de magnesio como neuroprotector debe ser administrado por lo menos durante 4 horas antes del parto.

La edad gestacional sugerida para la utilización

como neuroprotector del sulfato de magnesio es de las 24 a 31 semanas con 6 días.

» 6. Conflicto de intereses

Ningún conflicto de interés de los autores.

» 7. Limitación de Responsabilidad

Somos responsables los autores de los criterios enunciados en este artículo científico.

» 8. Fuentes de apoyo

Propia.

» 9. Agradecimientos

La actualización médica permanente ayuda en la formación académica profesional, por lo tanto agradecemos a la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH al permitirnos compartir esta investigación sobre la prevención de la parálisis cerebral infantil con la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal.

» 10. Conflicto de intereses

Declaramos no tener.

» 10. Referencias bibliográficas

1. DynaMed. Cerebral Palsy (CP) [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/cerebral-palsy-cp>
2. Barkoudah E, Aravamuthan B. Cerebral palsy: Epidemiology, etiology, and prevention [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-epidemiology-etiology-and-prevention/print?search=neuroprotección fetal & source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
3. Barkoudah E, Aravamuthan B. Cerebral palsy: Classification and clinical features [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-classification-and-clinical-features/print?search=parálisis cerebral & source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

4. Jahan I, Muhit M, Hardianto D, Laryea F, Chhetri AB, Smithers-Sheedy H, et al. Epidemiology of cerebral palsy in low- and middle-income countries: preliminary findings from an international multi-centre cerebral palsy register. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jan 9];63(11):1327–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14926>
5. Kakooza-Mwesige A, Andrews C, Peterson S, Mangen FW, Eliasson AC, Forssberg H. Prevalence of cerebral palsy in Uganda: a population-based study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jan 9];5(12):e1275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102350/>
6. Forthun I, Wilcox AJ, Strandberg-Larsen K, Moster D, Nohr EA, Lie RT, et al. Maternal prepregnancy BMI and risk of cerebral palsy in offspring. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jan 9];138(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051208/>
7. Villamor E, Tedroff K, Peterson M, Johansson S, Neovius M, Petersson G, et al. Association Between Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Incidence of Cerebral Palsy. *JAMA* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2023 Jan 9];317(9):925–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267854/>
8. Ayubi E, Sarhadi S, Mansori K. Maternal Infection During Pregnancy and Risk of Cerebral Palsy in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Child Neurol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jan 9];36(5):385–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231118/>
9. Strøm MS, Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Forthun I, Moster D. Maternal chronic conditions and risk of cerebral palsy in offspring: A national cohort study. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jan 9];147(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602799/>
10. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy-Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 13 [cited 2023 Jan 10];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243583/>
11. DynaMed. Preterm Labor [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/preterm-labor>
12. Simhan H, Himes K. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate/print?search=neuroprotección fetal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate/print?search=neuroprotección%20fetal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
13. DynaMed. Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/preterm-premature-rupture-of-membranes-pprom>
14. DynaMed. Tocolytics for Treatment of Preterm Labor [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor>
15. Horton AL, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, et al. Effect of magnesium sulfate administration for neuroprotection on latency in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 9];32(4):387–92. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1387930>
16. Gupta N, Garg R, Gupta A, Mishra S. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection in women at risk of preterm birth: Analysis of its effect on cerebral palsy. *J SAFOG*. 2021 May 1;13(3):90–3.
17. Magnesium Sulfate. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version) [Internet]. IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/drug-monograph/magnesium-sulfate>
18. Vilchez G, Dai J, Lagos M, Sokol RJ. Maternal side effects & fetal neuroprotection according to body mass index after magnesium sulfate in a multicenter randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2023 Jan 9];31(2):178–83. Available from: <https://cogentoa.tandfonline.com/>

- doi/abs/10.1080/14767058.2017.1279143
19. Johnston M, Singhi S. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Research* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 5];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6979470/>
 20. Schatz M, Weinberger S. Management of asthma during pregnancy [Internet]. *UpToDate*. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-asthma-during-pregnancy/print?search=neuroprotección fetal & source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
 21. Simhan H, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor [Internet]. *UpToDate*. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor/print?search=neuroprotección fetal & source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 22. DynaMed. Acute Abdominal Pain in Pregnancy and Postpartum - Approach to the Patient [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/approach-to/acute-abdominal-pain-in-pregnancy-and-postpartum-approach-to-the-patient>
 23. DynaMed. Cerebrovascular Complications of Pregnancy [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/cerebrovascular-complications-of-pregnancy>
 24. DynaMed. COVID-19 and Pregnant Patients [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/covid-19-and-pregnant-patients>
 25. Dynamed. Hypertensive Disorders of Pregnancy [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/hypertensive-disorders-of-pregnancy>
 26. DynaMed. Intrauterine Growth Restriction (IUGR) [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/intrauterine-growth-restriction-iugr>
 27. DynaMed. Placental Abruption [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/placental-abruption>
 28. Smith DD, Sagaram D, Miller R, Gyamfi-Bannerman C. Risk of cerebral palsy by gestational age among pregnancies at risk for preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jan 9];75(11):659–61. Available from: https://journals.lww.com/obgynsurvey/Fulltext/2020/11000/Risk_of_Cerebral_Palsy_by_Gestational_Age_Among.6.aspx
 29. Kaandorp JJ, Benders MJNL, Schuit E, Rademaker CMA, Oudijk MA, Porath MM, et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jan 9];100(3):F216–23. Available from: <https://fn.bmj.com/content/100/3/F216.abstract>
 30. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2023 Jan 5];2016(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081745/>
 31. Lien R. Author reply to letter to editor “melatonin as fetal neuroprotection: Links and risks.” *Biomed J* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 5];43(6):498. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7804175/>
 32. Gano D, Ho ML, Partridge JC, Glass HC, Xu D, Barkovich AJ, et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Jan 10];178:68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453378/>
 33. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Hegaard HK, Greisen G, Weber T, et al. Authors’ reply re: Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jan 9];127(10):1296–7. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16267>

34. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jan 10];127(10):1180–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237069/>
35. Gentle SJ, Carlo WA, Tan S, Gargano M, Ambalavanan N, Chawla S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 10];135(6):1377–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459430/>

