Estudio Magpie

Sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia

Coordinación Central

Institute of Health, Oxhord, Reino Unido

Coordinación en Argentina

Centro Rosarino de Estudios Perinatales

1998

Contenidos

RESUMEN **3**

ANTECEDENTES **4**

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS DE ANTICONVULSIVANTES PARA MUJERES CON PRE-ECLAMPSIA 4
USO ACTUAL DE LOS ANTICONVULSIVANTES PROFILÁCTICOS 5
MODO DE ACCIÓN DEL SULFATO DE MAGNESIO 6
POSIBLES BENEFICIOS DEL SULFATO DE MAGNESIO 6
POSIBLES RIESGOS DEL SULFATO DE MAGNESIO 6
¿PORQUÉ SE NECESITA UN ESTUDIO AHORA? 6
OBJETIVO DEL MAGPIE 7
ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL 7

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO: **8**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: 8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 8
PROCEDIMIENTO DE INGRESO AL ESTUDIO 8
INTERVENCIONES A EMPLEAR: 9
MONITOREO CLÍNICO 9

ANÁLISIS **11**

DESCRIPCIÓN DE LAS MUJERES INGRESADAS AL ESTUDIO 11
COMPARACIONES PRINCIPALES PARA LA EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO 11
COMPARACIONES SUBSIDIARIAS 11
TIPO DE ANÁLISIS 12
MONITOREO DE DATOS 12

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO **12**

MANEJO DEL ESTUDIO 13
PUBLICACIÓN Y AUTORÍA 13
ESTUDIOS SATÉLITES 13

REFERENCIAS **14**

APÉNDICE 1 BOLETIN INFORMATIVO 16
APÉNDICE 2 FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO 18
APÉNDICE 3 FORMULARIO DE INGRESO (SISTEMA DE CAJAS NUMERADAS) 20
APÉNDICE 4 FORMULARIO DE INGRESO (ALEATORIZACIÓN TELEFÓNICA) 21
APÉNDICE 5 FORMULARIO DEL RECIÉN NACIDO 22
APÉNDICE 6 FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS INESPERADOS SERIOS 23
APÉNDICE 7 FORMULARIO DE REVELACIÓN DE CONTENIDO 25
APÉNDICE 8 FORMULARIO DE TRATAMIENTO ADICIONAL 26

Resumen

La pre-eclampsia es una complicación relativamente común del embarazo. Es una causa importante de morbilidad y mortalidad para la mujer y su niño y también es responsable del uso considerable de los recursos de los servicios de salud. La eclampsia, aparición de convulsiones superpuestas a la preeclampsia, es infrecuente pero su presencia agrava considerablemente el pronóstico. Los anticonvulsivantes se usan en la creencia de que reducirán el riesgo de un ataque eclámptico y así mejorar el resultado. Internacionalmente, hay considerable variación en la elección y el uso de anticonlvulsivantes para las mujeres con pre-eclampsia. La evidencia disponible es insuficiente para apoyar o refutar el uso de cualquier anticonvulsivante profiláctico pero sugiere que, si se va a usar uno, la opción más racional es el sulfato de magnesio. Antes de que sea recomendado para la práctica clínica de rutina, este uso necesita ser evaluado adecuadamente.

El Estudio Magpie es diseñado para comprobar la hipótesis de que el sulfato de magnesio, cuando se administra a la mujer con pre-eclampsia, reduce el riesgo de morbilidad materna y mortalidad y morbilidad neonatal.

Antecedentes

La pre-eclampsia, trastorno multisistémico del embarazo asociado con elevada presión sanguínea y proteinuria, complica 2-8 % de los embarazos[1]. Aunque el resultado frecuentemente es bueno, la pre-eclampsia es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad para la mujer y su niño[2]. Es responsable de aproximadamente un quinto de las internaciones prenatales[3], dos tercios de las derivaciones a unidades de evaluación de cuidados diurnos[4] y un cuarto de las internaciones obstétricas en las unidades de cuidados intensivos[5]. La eclampsia es infrecuente, afectando sólo 1 de 2000 partos, pero está asociada con una morbilidad y mortalidad considerablemente más alta que la observada en la preeclampsia[6].

Los anticonvulsivantes pueden administrarse a las mujeres con pre-eclampsia en la creencia de reducir el riesgo de una convulsión y de esa manera mejorar el resultado[7,8]. Hay una considerable variación en la práctica clínica pero durante los últimos 18 meses, el sulfato de magnesio ha surgido como la opción más racional de anticonvulsivante para evaluar en cualquier estudio futuro[9-11]. Como con toda profilaxis, sin embargo, hay una particular responsabilidad de asegurar que produzca más beneficio que perjuicio. Si el sulfato de magnesio efectivamente reduce el riesgo de eclampsia, el beneficio potencial es relativamente bajo (a menos que haya otros efectos beneficiosos) ya que la mayoría de las mujeres no habrían convulsionado de todos modos. Potencialmente, un gran número de mujeres y bebés podrían estar expuestos a anticonvulsivantes profilácticos. En los Estados Unidos, por ejemplo, 5% de las mujeres embarazadas reciben sulfato de magnesio antes del parto[12]. Si se aplicara el mismo uso en el Reino Unido, 35.000 mujeres serían tratadas cada año[6]. Sin embargo, sin sulfato de magnesio, sólo alrededor de 400 mujeres tiene eclampsia por año. Aún si el sulfato de magnesio reduciera este riesgo a la mitad, 200 mujeres podrían protegerse del ataque pero 34.800 estarían expuestas a los posibles efectos colaterales.

La primera pregunta a propósito del empleo del sulfato de magnesio, es si reduce o no el riesgo de eclampsia. Aún si así fuera, antes de que pueda introducirse con seguridad en la práctica clínica, se requiere más información sobre (a) el tamaño de la reducción del riesgo, (b) los efectos sobre otros resultados importantes para la mujer y el niño, (c) la severidad de la enfermedad en la cual los beneficios superan a los riesgos y (d) las consecuencias de costo de las diferentes formas de asistencia. En conclusión, el sulfato de magnesio es barato y relativamente fácil de administrar pero podría generar considerables costos para las mujeres y los servicios de salud si es usado para la prevención de la eclampsia sin una evaluación adecuada.

Revisión sistemática de los estudios de anticonvulsivantes para mujeres con pre-eclampsia

Una reciente revisión sistemática demuestra que hasta la fecha, hay poca evidencia para apoyar o refutar el uso de los anticonvulsivantes profilácticos[13]. Diez estudios han evaluado a los anticonvulsivantes para las mujeres con pre-eclampsia. Dos, fueron excluídos de la revisión porque no se informaron los resultados clínicos o no fueron informados separadamente para la pre-eclampsia y la eclampsia[14,15]. Otros dos estudios, efectuados en Sudáfrica (228 mujeres) [16] y Taiwán (64 mujeres) [17], compararon sulfato de magnesio vs. ningún anticonvulsivante. Otro, ha completado el reclutamiento (700 mujeres en Sudáfrica) [18] y es probable que pronto sea publicado. Los informes verbales del mismo, dicen que 11

mujeres de las asignadas a placebo sufrieron eclampsia comparadas con 1 de las asignadas a sulfato de magnesio, pero no se dispone de otros datos. Un estudio cuasi aleatorizado (59 mujeres en Tanzania) [19] comparó el diazepán oral con ningún anticolvunsivante. Los estudios restantes compararon sulfato de magnesio con diazepán (66 mujeres en Méjico) [20] o con fenitoína (2295 mujeres en EE.UU.) [12]. En general, la calidad metodológica de estos estudios fue de regular a mala.

Resultados: En definitiva, los resultados muestran que una paciente (asignada a sulfato de magnesio) en la comparación de cualquier anticonvulsivante vs. ninguno, presentó una convulsión (proceden de un estudio no publicado del cual no se conocen los denominadores, lo que impide efectuar la cuantificación de las diferencias). En la comparación de sulfato de magnesio vs. fenitoína, fue menos probable que las mujeres asignadas a magnesio desarrollaran eclampsia (razón de ocurrencia-RO- 0,14; IC 95% 0,04-0,48), pero fue más probable que tuvieran cesárea (RO 1,30; IC 95%: 1,07-1,57). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en mortinatos (RO 0,62; IC 95% 0,28-1,40) o muertes neonatales (RO 0,84; IC 95% 0,40-1,75). Proveen poca información sobre otros resultados relevantes. En los estudios que compararon sulfato de magnesio vs. Diazepán, no se desarrrolló ninguna eclampsia.
Ninguno de los estudios informa sobre el seguimiento de los niños más allá del período perinatal, ni efectuaron una evaluación económica ni sobre demanda de recursos.

Discusión: Hasta la fecha, se ha ingresado a alrededor de 1000 mujeres con pre-eclampsia a estudios que comparan un anticolvusivante vs. ninguno. En contraste, se aleatorizó a 2350 mujeres en estudios que comparan distintos anticonvulsivantes. El más numeroso (2231 mujeres) comparó al sulfato de magnesio vs. fenitoína[12]. Aunque fue menos probable que convulsivaran las mujeres asignadas al sulfato de magnesio que las asignadas a fenitoína, se debería interpretar estos datos con precaución. Como no hubo ningún grupo manejado sin terapia anticonvulsivante, este estudio no provee ninguna información sobre si es preferible dar sulfato de magnesio o no. Además, el número de eventos fue pequeño (0 versus 10) y no hay datos sobre otras importantes medidas de morbilidad materna tales como depresión respiratoria o paro cardíaco. El sulfato de magnesio pareció incrementar el riesgo de cesárea, apoyando la hipótesis de que puede haber una acción tocolítica[21], pero no se aportan datos sobre otros posibles efectos tales como hemorragia post parto o transfusión de sangre. Finalmente, destacamos que el 1% de las mujeres asignadas a la fenitoína desarrolló eclampsia. Esta es una incidencia inusualmente alta para la severidad informada de la enfermedad (sólo el 18 % tuvo 2 + proteinuria y el 4 % tomó un antihipertensivo), por lo que podría deberse, al menos en parte, al azar.

Conclusión: aunque la evidencia disponible es insuficiente para confirmar o refutar el uso de anticonvulsivantes en las pacientes con pre-eclampsia, las surgidas de esta revisión permite suponer que el sulfato de magnesio es preferible a la fenitoína y puede ser mejor que el placebo. Combinado con la evidencia de que es la droga de elección para mujeres con eclampsia, resulta la elección más racional a evaluar para la pre-eclampsia[27].

Uso actual de los anticonvulsivantes profilácticos

Internacionalmente hay considerable variación en cuanto a si usar o no los anticonvulsivantes y tampoco hay consenso sobre la elección del agente o qué pacientes se beneficien más. En los EE.UU, por ejemplo, el 99% de los obstetras usan sulfato de magnesio en aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas antes del parto[12]. En contraste, en el Reino Unido, un 23%

nunca usa anticonvulsivantes profilácticos (datos no publicados). Hasta hace poco tiempo sólo 2% de los obstetras del Reino Unido usaban sulfato de magnesio, otros preferían diazepán, clormetiazol o más recientemente fenitoína[23-24]. Ahora ha habido un cambio sustancial hacia el uso del magnesio en el Reino Unido donde un 40% informa que usa sulfato de magnesio (datos no publicados).

Modo de acción del sulfato de magnesio

No está claro como el sulfato de magnesio controla las convulsiones eclámpticas. El magnesio podría tener un efecto cerebral localizado. Es sabido, por ejemplo, que produce vasodilatación con la subsiguiente reducción de la isquemia cerebral[15] y/o bloquear algo del daño neuronal asociado con la isquemia[25-26]. El mecanismo sugerido para la vasodilatación es la relajación del músculo liso y se ha sugerido que el magnesio puede tener un efecto generalizado sobre todo el músculo liso, incluyendo la vasculatura periférica y el útero. Alternativamente, cualquier efecto del sulfato de magnesio sobre el control de las convulsiones eclámpticas puede ser, total o parcialmente, a través de su papel como bloqueador de los receptores N-metilaspartato (NMDA) en el cerebro. Estos receptores NMDA son activados en respuesta a la asfixia, llevando a un flujo de calcio hacia las neuronas que causaría la injuria celular. Se sugiere que el magnesio podría bloquear estos receptores, reduciendo así el mecanismo antedicho y protegiendo a las neuronas del daño.

Posibles beneficios del sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio puede reducir el riesgo de eclampsia. Este efecto puede reflejarse en un riesgo menor de otras complicaciones de la eclampsia tales como la falla renal, los accidentes cerebrovasculares y la falla hepática y un mejor control de la presión sanguínea. De ser verdad, estos posibles beneficios pueden llevar también a menor tiempo de estadía en el hospital y menor demanda de los servicios de cuidados intensivos.
Las sugerencias sobre el posible modo de acción para el sulfato de magnesio también ha llevado a hipótesis sobre posibles beneficios para el niño. Por ejemplo, la administración de sulfato de magnesio antes del parto o después del mismo, podría mejorar el resultado para los niños hipóxicos [27], y en la exposición in-utero puede reducir el riesgo de parálisis cerebral para los niños de bajo peso al nacer [28-30].

Posibles riesgos del sulfato de magnesio

Los posibles riesgos maternos del sulfato de magnesio incluyen, depresión respiratoria, paro cardíaco e hipotensión [31]. Si tiene un efecto tocolítico [21], ello puede llevar a un incremento en el riesgo de cesárea, hemorragia postparto e de indicación de inducción al parto. Además, es necesario reasegurarse de que el magnesio sea bien tolerado y no influencie la incidencia de otros acontecimientos menos dramáticos pero más comunes tales como la depresión posnatal. Para el niño, los posibles riesgos incluyen depresión respiratoria, hipotonía e hipotensión [32,33]. Además, si el magnesio mejora el resultado para los niños de bajo peso al nacer, se requerirá reaseguro de que no es a costa de ningún efecto dañino para los niños más grandes ya que la fisiopatología de la parálisis cerebral en estos dos grupos es muy diferente [30].

¿Porqué se necesita un estudio ahora?

En 1995, se demostró que el sulfato de magnesio es el anticonvulsivante de elección para las pacientes con eclampsia [21] (Tabla 1). Estos resultados tuvieron gran impacto tanto sobre la práctica como sobre la política en todo el mundo. Por ejemplo, el sulfato de magnesio se incluye ahora en la lista de drogas esenciales de la OMS y está recomendado en los lineamientos publicados por el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos de Londres.

Tabla 1. Datos del Estudio Colaborativo de Eclampsia sobre la mortalidad materna y la recurrencia de convulsiones

	MgSO n= 453	**Diazepan** n= 452	**Riesgo Relativo** (IC 95%)	**SO4Mg** n= 388	**Fenitoina** n= 387	**Riesgo Relativo** (IC 95%)
Muertes	*17 (3.8%)	*23 (5.1%)	0.74 (0.40 - 1.36)	10 (2.6%)	20 (5.2%)	0.50 (0.24 - 1.05)
Desconocida	1 (0.2%)	1 (0.2%)				
Convulsiones recurrentes	60 (13.2%)	126 (27.9%)	0.48 (0.36 - 0.63)	22 (5.7%)	66 (17.1%)	0.33 (0.21 - 0.53)

IC= Intervalo de confianza; *resultado desconocido para una mujer

Habiendo cambiado hacia el sulfato de magnesio para el tratamiento de la eclampsia, muchos clínicos también están revisando sus políticas para la profilaxis anticonvulsivante. Como se discutió anteriormente, hay poca evidencia que ayude a decidir si el sulfato de magnesio es beneficioso y si de serlo, para quiénes. A pesar de esta falta de evidencia, muchos médicos indican sulfato de magnesio a las mujeres con preeclampsia y otros están considerando hacerlo. Si el sulfato de magnesio se acepta como el cuidado estándar, se habrá perdido la oportunidad para evaluar esta práctica. Se necesita hacer este estudio ahora para que generar evidencia confiable y adecuada sobre los beneficios y riesgos del sulfato de magnesio así como las implicancias de costos para los servicios de salud. Así será posible que las mujeres con pre-eclampsia y aquellos que les proveen atención, puedan hacer la elección avalada acerca de si deberían utlizar esta terapia o no.

Objetivo del Magpie

El Magpie se propone incluir y aleatorizar una cantidad suficiente de mujeres como para proveer una evidencia realmente confiable sobre los efectos del sulfato de magnesio cuando se usa para la pre-eclampsia. Independientemente de que el sulfato de magnesio se administre antes o después del parto y sin tener en cuenta cualquier terapia anticonvulsivante previa, el objetivo es averiguar si mejora sustancialmente el resultado para las mujeres y sus niños.

Como se expresó anteriormente, aún entre mujeres con pre-eclampsia severa sólo una pequeña fracción de ellas desarrollará eclampsia y muerte perinatal. Así también, otros acontecimientos maternos o neonatales adversos son estadísticamente infrecuentes. Se deberá estudiar a una gran cantidad de mujeres para proveer evidencia confiable sobre cualquier efecto del sulfato de magnesio sobre estas medidas de resultado.

Estimación del tamaño muestral

Para las mujeres con pre-eclampsia severa, el riesgo de convulsiones es aproximadamente del 1%. Demostrar una reducción a la mitad en este riesgo requeriría incluir a 14.000 mujeres (alfa 0,05; beta 0,1; bilateral). El objetivo es reclutar esa cantidad. El estudio puede incluir mujeres con un riesgo de convulsiones menor y, si este fue del 0,75%, el poder para demostrar similar reducción sería entonces del 80%. Es probable que la mayoría de las mujeres (90%) sean aleatorizadas antes del parto y, si la mortalidad perinatal fuera del 12%, esto daría un poder del 90% para detectar una reducción del 15% (alfa 0,05 %). Si la mortalidad perinatal se reduce del 10% al 8,5% (15 % de reducción), el estudio conservaría un poder del 80% (alfa 0,05).

Procedimientos del estudio:

Criterios de inclusión:

Las mujeres serán elegibles para el ingreso si cumplimentan los siguientes puntos:

- que no haya certeza clínica sobre si el sulfato de magnesio sería beneficioso (los factores que probablemente influencien esta incertidumbre son la presencia de cualquiera de los siguientes: hiperflexia, cefalea frontal, función anormal del hígado o del sistema de coagulación y epigastralgia)
- que aún no haya parido o que lo haya hecho dentro de las últimas 24 horas
- que la presión sanguínea, sea como mínimo: 90 mmHg diastólica o 140 mmHg sistólica, al menos en dos ocasiones con una diferencia de 30 minutos, y
- que presente proteinuria de $\geq$ 1+ en una muestra de orina no contaminada.

Estos niveles de presión sanguínea y proteinuria son las exigencias mínimas para el ingreso. Las pacientes para las cuales hay dudas con respecto al uso de sulfato de magnesio es probable que tengan presiones sanguíneas más altas y se espera que las mujeres en este estudio tengan presiones sanguíneas por encima de esos criterios mínimos. Dado que alrededor de un cuarto de las mujeres que desarrollan eclampsia tienen sólo elevaciones moderadas en la presión, se han establecido los criterios de elegibilidad a un nivel que asegure que estas mujeres no sean excluidas.

Criterios de exclusión

Las mujeres no serán elegibles para ingresar al estudio, si:

- por alguna razón la paciente no desea ser aleatorizada
- el clínico asistente cree que el sulfato de magnesio debería ser dado o que no deba serlo.
- existe hipersensibilidad al magnesio
- está en coma hepático o haya riesgo de falla renal
- existe falla renal (ver abajo disfunción renal)
- tiene miastenia grave

Las mujeres que tienen disfunción renal pueden ser aleatorizadas pero se debería disminuir a la mitad la dosis del tratamiento asignado.

Procedimiento de ingreso al estudio

Se invitará a las mujeres a unirse al Estudio Magpie si tienen pre-eclampsia y el médico asistente no está seguro de si sería beneficioso administrar un anticonvulsivante. El estudio será discutido con ella y se le entregrá un folleto para proveerla de información adicional. Después de que la paciente esté de acuerdo con ser incorporada, el procedimiento para ingresarla al estudio dependerá de si el centro tiene acceso al servicio de aleatorización telefónica.

Centros con acceso al servicio de aleatorización telefónico las 24 horas

En estos centros, para asignar tratamiento a las pacientes incorporadas, quien la ingrese deberá comunicarse telefónicamente con el servicio de aleatorización para Magpie instalado en Oxford (Reino Unido), que estará en actividad las 24 horas del día. Este servicio aplicará una minimización basada en variables pronósticas principales: centro, severidad de la enfermedad, edad gestacional y si ya se produjo el parto.

Luego que la paciente acceda por escrito a ser incorporada al estudio, se recogerán unos datos claves, que se registrarán en el formulario de ingreso. Quien ingresa a la paciente llamará al servicio de aleatorización, el que solicitará esta información y comunicará el número del paquete de tratamiento asignado. Este número deberá escribirse inmediatamente en el formulario de ingreso.

Centros sin acceso al servicio de aleatorización por teléfono las 24 horas

En estos centros, luego que la paciente manifieste por escrito su acuerdo para ser ingresada al estudio Magpie, la persona que la ingresa retirará del lugar establecido para depósito el siguiente paquete de tratamiento de numeración consecutiva. Este paquete tendrá un breve formulario de ingreso adosado a la tapa, que deberá ser completado antes de abrir la caja.

Intervenciones a emplear:

Cada paquete de tratamiento contendrá o sulfato de magnesio o un placebo similar. Cada centro elegirá si usar la vía endovenosa o intramuscular para la terapia de mantenimiento.

Para los que usen la vía endovenosa para la terapia de mantenimiento:

- Paquete de tratamiento: contiene ampollas de 12 x 10 ml de una solución al 50 % de sulfato de magnesio o un placebo combinable
- Dosis de carga: retirar 8 ml de una ampolla, diluirlos esto en solución salina normal de 100-200 ml y administrar en forma endovenosa durante 10-15 minutos
- Dosis de mantenimiento: retirar 10 ml de otra ampolla, diluirlo en una solución salina normal de 500 ml y administrar como infusión continua al 100 ml/hora durante 24 horas.

El paquete provee suficientes ampollas como para que la infusión pueda continuar por otras 24 horas (con una extra por si se rompe alguna), si el clínico asistente lo considera necesario. Si las ampollas adicionales no son utilizadas, el paquete deberá permanecer con la paciente hasta el alta, por si en algún momento se considera necesario recomenzar el tratamiento.

Para los que usen la vía intramuscular para la terapia de mantenimiento

- Paquete de tratamiento: contiene ampollas de 15 x 10 ml de solución de 50 % de sulfato de magnesio o un placebo combinable
- Dosis de carga: retirar 8 ml de ampolla, diluirlos en 100-200 ml de solución salina normal y administrar en forma endovenosa durante 10-15 minutos. Luego retirar 10 ml de otra ampolla e inyectar en una nalga e inyectar otros 10 ml en la otra nalga.
- Dosis de mantenimiento: inyectar 10 ml en nalgas alternadas cada 4 horas. Continuar por 24 horas.

Se provee la suficiente cantidad de ampollas como para que las inyecciones sean continuadas por otras 24 horas (con una extra por si hay roturas), si el clínico asistente lo considera necesario. Si las ampollas adiccionales no se utilizan, el paquete deberá permanecer con la paciente hasta el alta, por si en algún momento se considera necesario recomenzar el tratamiento.

Monitoreo clínico

El tratamiento deberá continuarse solo si se satisfacen los siguientes criterios:

- el reflejo rotuliano permanece presente
- la frecuencia respiratoria es mayor a 16 respiraciones / minuto
- el gasto urinario en las últimas 4 horas resulta mayor a 100 mls

Durante el tratamiento, debe medirse el gasto urinario cada hora. Las inyecciones intramusculares solo deberán administrarse si la frecuencia respiratoria y el reflejo rotuliano se mantienen por encima de los límites expresados. Para la terapia endovenosa, el reflejo rotuliano y la frecuencia respiratoria deberán ser controlados cada 15 minutos hasta que sean estable y cada 30 minutos de allí en más.

No se requiere monitoreo de la concentración sérica de magnesio. Los niveles séricos solo deberían medirse si el clínico actuante lo considera imprescindible, lo que ocurre raramente. Si esto sucede, los resultados deberían ser enmascarados por el laboratorio, siendo revelados al clínico solo los resultados de niveles elevados.

Gluconato de calcio:
Debe estar disponible para su uso en caso de toxicidad. Para los centros en los cuales el acceso al gluconato de calcio pueda ser un problema, éste será incluido en los paquetes de tratamiento.

Recomenzar la profilaxis

En algunos casos, los clínicos pueden considerar recomenzar el tratamiento más tardíamente durante el embarazo o aún después del parto. Si esto sucede, la paciente no debe ser aleatorizada nuevamente. Si el paquete original todavía está disponible y contiene suficiente tratamiento del estudio, éste debe ser usado. Si el paquete original está vacío o no disponible, se debe hacer un segundo llamado al servicio de aleatorización quienes identificarán un segundo paquete que contenga el mismo tratamiento que el primero y que será el paquete a emplear, sin informar si se trata de activo o placebo. En los centros sin acceso telefónico a la oficina de aleatorización, el clínico asistente debería decidir si indica sulfato de magnesio no enmascarado.

Si la paciente presenta un ataque eclámptico

Una vez que ocurre una convulsión, se administrará sulfato de magnesio cualquiera sea el grupo de asignación en el que se halle la paciente. Para las tratadas con el régimen endovenoso, se administrarán 4 g de sulfato de magnesio mediante inyección endovenosa lenta a pasar en 4-8 minutos. Seguidamente, se decidirá si es necesario administrar una dosis de carga intramuscular de 10 g.

Si el clínico asistente considera que transcurrió bastante tiempo (>4 horas) desde administración de la dosis de carga intramuscular aplicada acorde al plan de tratamiento del estudio, la dosis de carga del sulfato de magnesio se indicará sin tener en cuenta la anterior y continuará la administración intramuscular cada cuatro horas, como es habitual.

Si el ataque ocurre a menos de 4 horas después de que se administró la dosis de carga del estudio, el clínico asistente debería desenmascarar la asignación. Esto se efectuará llamando a la oficina de aleatorización o, si el centro no tiene acceso a ella, abriendo el pequeño sobre sellado adosado al fondo del paquete de tratamiento. **Todos estos sobres deben ser devueltos a la oficina de coordinación, independientemente de que se hayan abierto o no**.

Análisis

Descripción de las mujeres ingresadas al estudio

Como se describió anteriormente, las pacientes serán candidatas para ingresar al estudio si presentan pre-eclampsia (hipertensión arterial + proteinuria) y si el clínico asistente no está seguro si el sulfato de magnesio le sería beneficioso.

La muestra de mujeres ingresadas al Magpie podrá resultar heterogénea pero el grado de esta heterogeneidad será apreciado por las características relevadas en el momento de la asignación. Son sencillas variables descriptivas, tales como la edad materna, la paridad y la edad gestacional. Además, al ingresar, las pacientes serán clasificadas sobra la base de ciertas variables de importancia:

- severidad de pre-eclampsia
- si ya habían recibido un anticonvulsivante
- si eran embarazadas o puérperas
- si presentaban <33 ó $\geq$ 33 semanas completas de gestación

Definición de la severidad de la pre-eclampsia

Para los propósitos de este estudio, se considerará que las mujeres padecen pre-eclampsia severa al ingresar, si presentan:

- presión sanguínea diastólica de 110 mmHg en 2 ocasiones con más de 30 minutos de diferencia, o presión sanguínea sistólica de 170 mmHg en 2 ocasiones con más de 30 minutos de diferencia
- + de proteinúria

ó

- presión sanguínea diastólica de 100 mmHg en 2 ocasiones con más de 30 minutos de diferencia ó presión sanguínea sistólica de 150mmHg en 2 ocasiones con más de 30 minutos de diferencia
- 2 + proteinuria
- al menos dos de los signos o síntomas de eclampsia inminente

Comparaciones principales para la evaluación del tratamiento

Las comparaciones principales del estudio involucran la evaluación de los efectos del sulfato de magnesio sobre:

- Eclampsia (una convulsión) y cualquier convulsión recurrente;
- Mortinatos y muertes infantiles antes del alta del hospital (para mujeres ingresadas antes del parto);
- Muertes maternas (aunque el número de dichas muertes es probable que sea pequeño)
- Morbilidad materna seria, depresión respiratoria, paro cardíaco, coagulopatía, falla renal, falla hepática, edema pulmonar y hemorragia cerebral.

Comparaciones subsidiarias

- Uso de los recursos de servicios de salud materna, días de internación total y en la unidad de cuidados intensivos en particular, requerimiento de respiración asistida, diálisis, anticonvulsivante o terapia antihipertensiva.

- Complicaciones del trabajo de parto y parto (para mujeres ingresadas antes del parto), inducción y duración de trabajo de parto, forma de terminación, pérdida hemática, transfusión.
- Morbilidad neonatal (para mujeres ingresadas antes del parto), puntuación de Apgar, intubación al nacer, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, convulsiones neonatales.
- Uso de los recursos de servicios de salud neonatal (para mujeres ingresadas antes del parto), días en unidad de cuidados intensivos neonatalesespeciales, demanda de respiración asistida.
- Efectos colaterales del sulfato de magnesio, náuseas, enrojecimiento, confusión.

Es posible que el sulfato de magnesio pueda influenciar el estado mental de la mujer después del parto. La depresión postnatal será evaluada a los 3 meses para un subgrupo de mujeres seleccionado al azar dentro del Reino Unido usando un cuestionario postal completado por ellas mismas.
En los centros donde el seguimiento de los niños fuera factible, se recolectará información para asegurarse de que, si estuviera indicado, esto sería posible. El seguimiento es planeado provisionalmente para cuando los niños tenga 3 años y los recursos financieros se gestionarán oportunamente.

Tipo de análisis

Todos los análisis serán basados manteniendo las pacientes en los grupos a los que fueron aleatoriamente, en otras palabras, un análisis según intención de tratamiento. Para las comparaciones principales, se admite significación estadística al nivel del 5% y para las comparaciones subsidiarias, al nivel del 1%.

Monitoreo de datos

Durante el reclutamiento, los datos serán monitorizados (manteniendo los resultados en reserva) por un comité independiente de monitoreo de datos. Los datos serán enmascarados y los grupos serán referidos como A y B hasta que se cierre el reclutamiento. El comité de monitoreo de datos es responsable ante el grupo conductor y aunque puede comunicar ciertos análisis provisorios al grupo conductor o sugerir ciertos cambios de protocolo, el grupo conductor seguirá siendo el responsable de decidir la eventual introducción de modificaciones.

Mientras esté en marcha el reclutamiento al Magpie, se suministrarán los resultados provisorios enmascarados en estricta confidencia al presidente del comité de monitoreo de datos tan frecuentemente como sean requeridos. Las reuniones del comité serán organizadas periódicamente con la secuencia que su presidente considere apropiado. A la luz de los datos provisorios y de cualquier otra evidencia o consejo que deseen buscar, el comité de monitoreo de datos informará al presidente del grupo conductor si en su opinión: (i) hay prueba más allá de la duda razonable de que, ya sea para todas las mujeres o para alguna categoría en particular de mujeres, el tratamiento con sulfato de magnesio está claramente indicado o contra-indicado y si hay una razonable expectativa de que esta evidencia nueva influenciará materialmente el manejo de la paciente o (ii) es evidente que no se obtendrá ningún resultado claro.

Organización del estudio

Coordinador obstétrico local: Cada centro identificará una persona responsable de la coordinación obstétrica del estudio. Sus responsabilidades comprenden asegurar que todos los

médicos involucrados en el cuidado de las mujeres embarazadas y los recién nacidos estén conscientes del estudio y que todas las mujeres elegibles ingresadas por su hospital sean consideradas para el estudio. También trabajarán con el coordinador de las obstétricas para asegurar que los paquetes del estudio siempre estén disponibles en el depósito asignado (es conveniente que esté cerca o dentro del área de atención de estas pacientes) y sean abiertos en el orden correcto y que los formularios de datos ya completados sean devueltos prontamente al centro internacional de coordinación.

Centro coordinador internacional: Este tendrá base en Oxford (Reino Unido). El personal de aquí será responsable de todos los aspectos de la administración y coordinación del estudio, incluyendo el suministro de materiales del estudio, la preparación de los paquetes de aleatorización, el manejo de datos y los análisis de datos. También proveerán un servicio telefónico las 24 horas para tratar los problemas relacionados al estudio y mantendrán actualizados del progreso del estudio a los centros colaboradores.

Centro coordinador regional: El centro coordinador argentino tendrá sede en Rosario (Pcia. Santa Fe). Será responsable de la coordinación del reclutamiento y de la recolección de datos en los centros dentro de la región. Los datos serán ingresados usando programas suministrados desde Oxford. Una vez que sean controladas, las copias de los datos y los formularios serán devueltas al centro coordinador internacional.

Manejo del estudio

Comité conductor: Este comité será responsable del manejo y de las pautas generales del estudio. Su membrecía incluye a los investigadores principales y los representantes de los varios componentes del estudio. Se reunirá al menos anualmente, con encuentros adicionales programados de acuerdo a la necesidad.

Grupo de manejo: Estará conformado por los investigadores principales y 4-6 miembros adicionales con experiencia relevante. La función principal de este grupo es proveer apoyo y asesoramiento al equipo coordinador de Oxford con respecto a la marcha diaria del estudio. Se reunirá cada 1-2 meses.

Comité de monitoreo de datos: El comité independiente de monitoreo de datos conducirá los análisis provisorios de morbilidad seria y mortalidad entre todas las participantes del estudio. Estos análisis estarán enmascarados para la intervención asignada.

Publicación y autoría

El éxito del Estudio Magpie depende de la colaboración activa de todos los coordinadores nombrados así como de muchos otros miembros del personal en cada uno de los centros participantes. Por esta razón, la autoría de cualquier informe o presentación relacionada con el estudio agradecerá al grupo colaborador y el informe final del estudio mencionará a los coordinadores así como a aquellos involucrados en la coordinación y el manejo del estudio. Los certificados de colaboración también estarán disponibles para cualquiera que los coordinadores locales consideren que ha hecho una contribución substancial al estudio pero cuyos nombres no aparecen en el informe final.

Estudios satélites

Las propuestas para estudios subsidiarios vinculados al Estudio Magpie serían bienvenidas y deberían discutirse previamente con el comité conductor.

Referencias

1. WHO International Colaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidencce of hypertension in pregnancy. Am J obstet Gynecol 1988; 158: 80-3
2. Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, Department of Health and Social Security, Northern Ireland. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1991-1993. London: HMSO 1996
3. Rosemberg K, Twaddle S. Screening and surveillance of pregnancy hypertensiojn -an economic approach to the use of daycare. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 1990; 4: 89-107
4. Anthony J. Improving antenatal care: the role of an antenatal assessment unit. Health Trends 1992; 24: 123-5
5. Bouvier-Colle MH, Salanave B, Ancel PY et al. Obstetric patient treated in intensive care units and maternal mortality. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65: 121-5
6. Douglas K, Redman C. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994; 309: 1395-1400
7. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992; 326: 927-32
8. Robertson JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. N Engl J Med 1995; 333: 250-1
9. Robson SC. Magnesium sulphate: the time of reckoning. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 99-102
10. Skajaa K. Established role of magnesium sulfate as prophylactic anticonvulsive agent in preeclampsia/eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 73: 313-15
11. Neilson JP. Magnesium sulphate: the drug of choice in eclampsia. BMJ 1995; 311: 702-03
12. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunninghma FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995; 333: 201-5
13. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart D. Anticonvulsants for women with severe preeclampsia. In: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther CA (eds) Pregnancy and Childbirth module of *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Available in *The Cochrane Library*. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software: 1997.
14. Appleton MP, Kuehl TJ, Raebel M, Adams HR, Knight AB, Gold WR. Magnesium sulfate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 907-13
15. Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 661-6
16. Moodley J, Moodley J. Prophylactic anticonvulsant therapy in hypertensive crises of pregnancy - the need for a large randomized trial. Hypertens Pregn 1994; 13: 245-52
17. Chen FP, Chang SD, Chu KK. Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of ecalmpsia?
18. Coetze E, Dommisse J, Anthony J. Are anticonvulsants necessary in the management of severe gestational proteinuric hypertension? Int J Gynaecol Obstet 1994; 46: 21
19. Ramsay MM, Rimoy GH, Rubin PC. Are anticonvulsants necessary to prevent eclampsia?. Lancet 1994; 343: 540-1
20. Catanzarite V, Quirk JG, Aisenbury G. How do perinatologists manage preeclampsia?. Am J Perinatol 1991; 8: 7-10
21. Keirse MJNC, Grant A, King JF. Preterm labour. En: *Effective Care in Pregnacy and Childbirth*, Chalmers I, Enkin M y Keirse MJNC (eds). Oxford University Press, Oxford 1989, pag. 730
22. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia?. Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995; 345: 1455-63
23. Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CW. Management of severe preeclampsia and eclampsia by UK consuntants. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 554-6
24. Chamberlain GV, Lewis PJ, De SM, Bulpitt Cj. How obstetricians manage hypertension in pregnancy?. Br Med J 1978; 1: 626-9
25. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. Stroke 1989; 20: 1273-5
26. Goldman R, Finkbeinar SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischaemia and seizure. N Engl J Med 1988; 319: 1224-5
27. Randomized Asphyxia Study (RAST) Protocol
28. Nelson K, Grether JK. Can Magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants?. Pediatr 1995; 95: 263-9
29. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low-birthweight children aged 3 to 5 years. JAMA 1996; 276: 1805-10

30. Nelson K. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low birthweight infants. JAMA 1996; 276: 1843-4
31. Aurum Pharmaceuticals Ltd. Magnesiun sulphate injection BP 50% w/v, información del prospecto de prescripción.
32. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. Arch Dis Child 1995; 73: 174-7
33. Lipsitz PJ. The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. Pediatr 1971; 47: 501-9

Apéndice 1

Estudio Magpie

Estudio sobre sulfato de Magnesio para pacientes con PreEclampsia

Información para las pacientes

Gracias por leer esta información. Este hospital, como muchos otros en este país y alrededor del mundo, participa de un estudio para tratar de averiguar si la administración de sulfato de magnesio trae beneficio a las embarazadas con pre-eclampsia. Esta es una invitación a las mujeres que, como usted, padecen pre-eclampsia a unirse al estudio. Si hay algo aquí que usted no comprende o si tiene otras preguntas, su médico u obstétrica podrán aclarárselo.

¿Qué es la pre-eclampsia?

La presión sanguínea elevada es común durante el embarazo pero habitualmente no causa ningún problema. Algunas embarazadas presentan proteínas en su orina y presión sanguínea alta. A esta combinación se la denomina pre-eclampsia. Ocasionalmente estas pacientes tienen problemas en el hígado, en los riñones o en el sistema de coagulación de la sangre. Unas pocas (aproximadamente 1 en 2000 de todas las embarazadas) tendrá una convulsión y esto se conoce como eclampsia. Cuando esto sucede, la paciente necesita una cuidadosa atención en el hospital y a veces cuidados intensivos. La placenta también puede dañarse en la pre-eclampsia. Esto puede reducir el suministro de sangre al bebé, lo cual impide que el bebé crezca normalmente y a veces lleva a que el trabajo de parto comience demasiado pronto. Si esto ocurre, el bebé puede necesitar cuidados intensivos y es probable que tenga problemas respiratorios, dificultades en su alimentación o problemas del desarrollo a largo plazo.

La causa de pre-eclampsia no se conoce pero parece deberse a un problema en la placenta que no todavía no comprendemos totalmente. La mayoría de las mujeres con pre-eclampsia se siente bastante bien pero en los controles prenatales de rutina se les detecta alta presión y proteína en la orina. Esto pasa raramente antes de los cinco o seis meses de embarazo y a menudo a solo días o un par de semanas antes de la fecha de parto. Si la condición comienza al principio del embarazo, frecuentemente se hace más seria ya que la pre-eclampsia tenderá a gravarse hasta después del parto. Siempre desaparece poco tiempo después del parto.

¿Por qué utilizar sulfato de magnesio?

Una vez que una mujer tiene una convulsión (eclampsia), a partir de recientes investigaciones, sabemos que el sulfato de magnesio es el mejor tratamiento para evitar que se reiteren. Algunos médicos también indican sulfato de magnesio a las mujeres con pre-eclampsia esperando que esto evite el primer ataque y prevenga algunos de los otros problemas de la pre-eclampsia. Hay muy poca investigación para asegurar que esto sea un buen tratamiento. También se necesita más información sobre cuán seguro es administrar sulfato de magnesio y si tiene algún efecto a largo plazo sobre el desarrollo del niño.

¿Cómo se usa el sulfato de magnesio?

El sulfato de magnesio es administrado por primera vez como inyección en el vaso sanguíneo. Usualmente se continúa por 24 horas poniéndolo en un goteo o por medio de inyecciones dentro del músculo. Muy rara vez el sulfato de magnesio puede causar parálisis y para prevenir esto se controlan regularmente los movimientos de la rodilla y la frecuencia respiratoria. Como el cuerpo elimina el

sulfato de magnesio a través de los riñones, también se mide la cantidad de orina. Si la cantidad es pequeña, la paciente puede necesitar menos sulfato de magnesio.

El estudio Magpie

Este estudio es para tratar de averiguar si el sulfato de magnesio evita que las mujeres con pre-eclampsia tengan una convulsión. También probará si este tratamiento produce algún otro beneficio para la mujer o el bebé y si hay algún otro efecto importante. Para hacerlo, a la mitad de las pacientes se les dará sulfato de magnesio en una solución y a la otra mitad se le dará la solución sin el sulfato de magnesio. Se decidirá al azar cuál le corresponderá a usted, como si se arrojara una moneda al aire. Esto es fundamental para la investigación tenga un resultado útil. Ni usted, ni su médico, ni la obstétrica sabrán si usted está recibiendo sulfato de magnesio. En caso de que su doctor necesite saberlo, la información estará disponible a traves del centro coordinador del estudio.

Su atención no se verá afectada en ninguna otra forma. No habrá ninguna prueba extra en el hospital ni para usted ni para su bebé ni le implicará ningún gasto adiccional. Toda la información sobre su condición, el nacimiento y su bebé será recolectada a partir de las fichas del hospital. Como es posible que necesitemos comunicarnos con usted y su bebé más adelante, nos gustaría mantener una copia de su nombre y dirección en la Oficina Magpie en Oxford, Reino Unido. Esta y toda información recolectada será confidencial.

Su decisión

Es posible que usted quiera pensar un poco más sobre si tomar parte o no y discutirlo con su pareja o alguna otra persona. Si está de acuerdo con unirse al estudio, es importante que comience el tratamiento pronto. Puede cambiar de opinión en cualquier momento si así lo desea. Cualquiera fuera su decisión, esta no afectará ningún otro aspecto de su atención.

Si necesita más información

Si quisiera más información sobre este estudio, por favor pregúntele a su médico u obstétrica o comuníquese con la Oficina Magpie en la dirección de abajo. Si quisiera una copia del informe cuando sea publicado, por favor complete el talón y entrégueselo al doctor que la atiende o envíelo por correo.
MUCHAS GRACIAS

Oficina Coordinadora del Magpie en Argentina
Centro Rosarino de Estudios Perinatales
Pueyrredón
2000 Rosario
TE: 041-48 3887
Correo electrónico: crep@satlink.com

Apéndice 2

Estudio Magpie

Información para las pacientes y consentimiento

Gracias por leer esta información. Este hospital, como muchos otros en este país y alrededor del mundo, participa de un estudio para tratar de averiguar si la administración de ***sulfato de magnesio*** trae beneficio a las embarazadas con ***pre-eclampsia***. Esta es una invitación a unirse al estudio a las mujeres que, como usted, padecen pre-eclampsia. Si hay algo aquí que usted no comprende o si tiene otras preguntas, su médico u obstétrica podrán aclarárselo.

¿Qué es la pre-eclampsia?

La presión sanguínea elevada es común durante el embarazo pero habitualmente no causa ningún problema. Algunas embarazadas presentan proteínas en su orina y presión sanguínea alta. A esta combinación se la denomina pre-eclampsia. Ocasionalmente estas pacientes tienen problemas en el hígado, en los riñones o en el sistema de coagulación de la sangre. Unas pocas (aproximadamente 1 en 2000 de todas las embarazadas) tendrá una convulsión y esto se conoce como eclampsia. Cuando esto sucede, la paciente necesita una cuidadosa atención en el hospital y a veces cuidados intensivos. La placenta también puede dañarse en la pre-eclampsia. Esto puede reducir el suministro de sangre al bebé, lo cual impide que el bebé crezca normalmente y a veces lleva a que el trabajo de parto comience demasiado pronto. Si esto ocurre, el bebé puede necesitar cuidados intensivos y es probable que tenga problemas respiratorios, dificultades en su alimentación o problemas del desarrollo a largo plazo.

La causa de pre-eclampsia no se conoce. Parece deberse a un problema que ocurre en la placenta, pero de origen desconocido. La mayoría de las mujeres con pre-eclampsia se sienten bastante bien pero en los controles prenatales de rutina se les detecta alta presión y proteínas en la orina. Esto pasa raramente antes de los cinco o seis meses de embarazo y a menudo a un par de semanas o sólo días antes de la fecha del parto. Si la condición comienza al principio del embarazo, frecuentemente se hace más seria ya que la pre-eclampsia tenderá a agravarse hasta después del parto. Siempre desaparece poco tiempo después del parto.

¿Por qué utilizar sulfato de magnesio?

Una vez que una mujer tiene una convulsión (eclampsia), a partir de recientes investigaciones, sabemos que el sulfato de magnesio es el mejor tratamiento para evitar que se repitan. Algunos médicos también indican sulfato de magnesio a las mujeres con pre-eclampsia esperando que esto evite el primer ataque y prevenga algunos de los otros problemas de la pre-eclampsia. Hay muy poca investigación para asegurar que esto sea un buen tratamiento. También se necesita más información sobre cuán seguro es administrar sulfato de magnesio y si tiene algún efecto a largo plazo sobre el desarrollo del niño. La duda del uso de sulfato de magnesio como preventivo de las convulsiones de la eclampsia surge a partir de que a los probables beneficios atribuidos tales como la disminución de las convulsiones eclámpticas maternas y menor parálisis cerebral en el niño de bajo peso, se les oponen ciertos efectos adversos como hipotensión, aumento de las cesáreas, incremento de inducciones, hemorragia postparto, depresión postparto, depresión respiratoria y paro cardíaco en la madre e hipotensión, hipotonía y depresión respiratoria en el recién nacido y aumento de la parálisis cerebral en los niños de peso normal.

¿Cómo se usa el sulfato de magnesio?

El sulfato de magnesio es administrado por primera vez como inyección en el vaso sanguíneo. Usualmente se continúa por 24 horas poniéndolo en un goteo o por medio de inyecciones dentro del músculo. Muy rara vez el sulfato de magnesio puede causar parálisis y para prevenir esto se controlan regularmente los movimientos de la rodilla y la frecuencia respiratoria. Como el cuerpo elimina el

sulfato de magnesio a través de los riñones, también se mide la cantidad de orina. Si la cantidad es pequeña, la paciente puede necesitar menos sulfato de magnesio.

El estudio Magpie

Este estudio es para tratar de averiguar si el sulfato de magnesio evita que las mujeres con pre-eclampsia tengan una convulsión. También probará si este tratamiento produce algún otro beneficio para la mujer o el bebé y si hay algún otro efecto importante. Para hacerlo, a la mitad de las pacientes se les dará sulfato de magnesio en una solución y a la otra mitad se le dará la solución sin el sulfato de magnesio. Se decidirá al azar cuál le corresponderá a usted. Esto es fundamental para la investigación tenga un resultado útil. Ni usted, ni su médico, ni la obstétrica sabrán si usted está recibiendo sulfato de magnesio. En caso de que su doctor necesite saberlo, la información estará disponible a través del centro coordinador del estudio.

Su atención no se verá afectada en ninguna otra forma. No habrá ninguna prueba extra en el hospital ni para usted ni para su bebé ni le implicará ningún gasto adicional. Toda la información sobre su condición, el nacimiento y su bebé será recolectada a partir de las fichas del hospital. Como es posible que necesitemos comunicarnos con usted y su bebé más adelante, nos gustaría mantener una copia de su nombre y dirección en la Oficina Magpie en Oxford, Reino Unido. Esta y toda información recolectada será confidencial.

Su decisión

Es posible que usted quiera pensar un poco más sobre si tomar parte o no y discutirlo con su pareja o alguna otra persona. Si está de acuerdo con unirse al estudio, es importante que comience el tratamiento pronto. Puede cambiar de opinión en cualquier momento si así lo desea. Cualquiera fuera su decisión, esta no afectará ningún otro aspecto de su atención.

Si necesita más información

Si quisiera más información sobre este estudio, por favor pregúntele a su médico u obstétrica o comuníquese con la Oficina Magpie en la dirección de abajo. Si quisiera una copia del informe cuando sea publicado, por favor complete el talón y entrégueselo al doctor que la atiende o envíelo por correo.

MUCHAS GRACIAS

Oficina Coordinadora del Magpie en Argentina :
Centro Rosarino de Estudios Perinatales, San Luis 2493, (2000) Rosario
Tel.: 041-47 2625 - Tel./Fax: 041-48 3887 - Correo electrónico: crep@satlink.com

---

Declaración de consentimiento:

He leído o escuchado toda la información sobre mi participación en el proyecto de Sulfato de Magnesio para la prevención de la pre-eclampsia, he tenido la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas que me han satisfecho. Acepto voluntariamente a participar en el estudio y comprendo que tengo derecho a cambiar de opinión en cualquier momento, sin que esto afecte la atención que estoy recibiendo.

Nombre: _____

Firma: _____

Apéndice 3

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de Ingreso al Estudio

Las pacientes son elegibles para ingresar al Estudio Magpie si:	**Las pacientes no son elegibles para el ingreso si padecen alguna de las siguientes condiciones:**
• aún no parieron o lo hicieron dentro de las últimas 24 horas • la presión arterial diastólica es ≥ 90 mmHg, o sistólica es ≥140 mmHg en al menos dos ocasiones • proteinuria de al menos 1+ • no hay certeza de que el SO4Mg le sea beneficioso • ha dado el consentimiento	• hipersensibilidad al sulfato de magnesio • coma hepático con riesgo de falla renal • miastenia gravis

COMPLETE ESTE FORMULARIO ANTES DE EXTRAER LA CAJA DE TRATAMIENTO

País:_____ Código del Hospital ☐☐☐ Nombre del Hospital _____

¿Se ha dado el consentimiento escrito de participación? Sí ☐

Número de Historia Clínica: ☐☐☐☐☐☐ Fecha de ingreso ___/___/___ (día mes año)

Apellido: _____ Nombre/s:_____

Fecha de nacimiento ___/ ___/ ___ (día mes año) Si no se sabe, edad estimada en años: ☐☐

1- ¿Es o fue un embarazo múltiple? Sí ☐ No ☐

2- ¿Ya se produjo el parto? Sí ☐ No ☐ Otro: ☐ especificar: .....

Si ya se produjo el parto, ir a la Pregunta 5

3- Fecha probable de parto (si se conoce) ___/___/___ (día mes año) **Y** Mejor estimación de edad gestacional ☐☐ semanas completas

4- Si no parió, ¿están presentes los latidos cardíacos fetales? (si son más de tres fetos, continuar en otro formulario)

a) Feto 1 Si ☐ No ☐ SE DESCONOCE ☐

b) Feto 2 Si ☐ No ☐ SE DESCONOCE ☐

c) Feto 3 Si ☐ No ☐ SE DESCONOCE ☐

5- Presión arterial (controlar con los criterios de ingreso)

1ra medición Sistólica ☐☐☐ Diastólica ☐☐☐ mmHg

2da medición Sistólica ☐☐☐ Diastólica ☐☐☐ mmHg

6- Proteinuria (debe ser por lo menos 1+) cantidad de + ☐

¿Están presentes los siguientes signos/síntomas?:

7- cefalea frontal severa Si ☐ No ☐

8- epigastralgia Si ☐ No ☐

9- visión borrosa Si ☐ No ☐

10- hipereflexia/clonus Si ☐ No ☐

11- ¿Hay oliguria (<25 ml/h) Si ☐ No ☐ **Si la respuesta es sí, la dosis necesita reducirse**

12- ¿Tiene antecedentes de epilepsia? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

13- ¿Ha recibido alguna droga antihipertensiva en las últimas 48 horas? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

a)Si es sí, ¿cuál fue la PA más alta en las últimas 48 horas?

(excluir las dos mediciones de la pregunta 5) Sistólica ☐☐☐ Diastólica ☐☐☐ mmHg

14- ¿Ha recibido alguna droga anticonvulsivante en las últimas 48 horas? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

a) Si es sí, ¿recibió sulfato de magnesio? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

Tome la siguiente caja de tratamiento y anotar el número de la caja aquí ☐☐

Fecha que se completó el formulario ____/___/___ (día mes año) **Hora:** ☐☐:☐☐ (hs min)

Persona que completó este formulario (POR FAVOR EN IMPRENTA) .....

Envie éste formulario de inmediato al :

Centro Coordinador Oxford

Tel-fax: +44 1865 227173

Apéndice 4

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de Ingreso al Estudio Aleatorización telefónica

COMPLETE ESTE FORMULARIO ANTES DE LLAMAR AL CENTRO DE ALEATORIZACION.
Tel: 44-1865 240972 (servicio 24 horas)

País:_____ Nombre del Hospital _____o Código del Hospital ☐☐☐

Nombre del clínico responsable: _____

¿Se ha dado el consentimiento escrito de participación? Sí ☐

Número de Historia Clínica: ☐☐☐☐☐☐ Fecha de ingreso __/__/__
día mes año

Apellido: _____
Nombre/s:_____

Fecha de nacimiento ___/___/___ Si no se sabe, edad estimada en años: ☐☐
día mes año

Las siguientes preguntas serán solicitadas por el número de ítem

1. ¿Es o fue un embarazo múltiple? Sí ☐ No ☐
2. ¿Ya se produjo el parto? Sí ☐ No ☐ Otro: ☐

Si ya se produjo el parto, ir a la Pregunta 5

3- Fecha probable de parto ___/___/___ **Y** Mejor estimación de edad gestacional ☐☐ semanas completas
(si se conoce) día mes año

4- Si no parió, ¿están presentes los latidos cardíacos fetales? (si son más de tres fetos, continuar en otro formulario)

a)	Feto 1	Si ☐	No ☐	SE DESCONOCE ☐
b)	Feto 2	Si ☐	No ☐	SE DESCONOCE ☐
c)	Feto 3	Si ☐	No ☐	SE DESCONOCE ☐

5- Presión Arterial (controlar con los criterios de ingreso)

1ra medición	Sistólica ☐☐☐	Diastólica ☐☐☐	mmHg
2da medición	Sistólica ☐☐☐	Diastólica ☐☐☐	mmHg

6- Proteinuria (debe ser por lo menos 1+) cantidad de + ☐

¿Están presentes los siguientes signos/síntomas?:

7-	cefalea frontal severa	Si ☐	No ☐
8-	epigastralgia	Si ☐	No ☐
9-	visión borrosa	Si ☐	No ☐
10-	hipereflexia/clonus	Si ☐	No ☐

11- ¿Hay oliguria (<25 ml/h) Si ☐ No ☐ **Si la respuesta es sí, la dosis necesita reducirse**

12- ¿Tiene antecedentes de epilepsia? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

13- ¿Ha recibido alguna droga antihipertensiva en las últimas 48 horas? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐
a)Si es sí, ¿cuál fue la PA más alta en las últimas 48 horas?
(excluir las dos mediciones de la pregunta 5) Sistólica ☐☐☐ Diastólica ☐☐☐ mmHg

14- ¿Ha recibido alguna droga anticonvulsivante en las últimas 48 horas? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐
a) Si es sí, ¿recibió sulfato de magnesio? Si ☐ No ☐ No se sabe ☐

La caja de tratamiento asignada es la número: ☐☐

Si la caja no está disponible o está deteriorada, por favor llame nuevamente al Centro Coordinador Oxford

Apéndice 5

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de Recién nacido vivo

Completar un formulario para cada recién nacido vivo, al momento al alta o a las seis semanas después del parto o al morir, lo que suceda primero.

País: _____ **Hospital:** _____ **Código del Hospital:** ☐☐☐

Apellido de la madre: _____ Nombre de la madre:_____

No. de caja de tratamiento usado para la madre: ☐☐
No. de historia clínica del hospital del recién nacido: ☐☐☐☐☐☐ (si se conoce) .

Apellido del niño: _____ Nombre/s: _____

Para uso administr.

Fecha de nacimiento del niño: ___/ ___/ ___ (día mes año) **Niño 1:** ☐ **Niño 2:** ☐ **Niño 3:** ☐

¿Fue internado en una sala de cuidados especiales? Si ☐ No ☐
Si es sí, fecha de internación: ___/___/___ (día mes año) fecha del alta: ___/___/___ (día mes año)

¿Recibió asistencia respiratoria mecánica? Si ☐ No ☐ **Si es sí,** ¿por cuántos días? ☐☐
¿Presentó convulsiones? Si ☐ No ☐
¿Se le realizó examen ecográfico cerebral? Si ☐ No ☐
Si es sí, hubo: ventriculomegalia Si ☐ No ☐
ecogenicidad parenquimatosa anormal persistente Si ☐ No ☐

¿Se detectaron malformaciones congénitas ú otras complicaciones, por favor especifique:.....
.....

RESULTADO NEONATAL **Por favor completar una de las siguientes secciones:**

1. **Si el niño permanece internado a la sexta semana de vida** Si ☐ No ☐.
   Motivo: .....

2. **Si falleció,** fecha de muerte: ___/___/___ (día, mes, año)
   Causa principal de muerte: (marque solo un casillero)
   malformación congénita ☐ Detalle: .....
   asfixia ☐
   prematurez ☐
   otras ☐ especificar: .....
   ¿Se le hizo autopsia? Si ☐ No ☐
   Si es sí, por favor enviar una copia del informe al Centro Coordinador Regional cuando esté disponible

3.Si el niño fue dado de alta o trasladado a otro hospital:
Fecha del alta/traslado: ___/___/___ (día mes año) ¿de alta a la casa?: Si ☐ No ☐
Si fue dado de alta/trasladado a otro hospital, por favor dar la siguiente información
Nombre del hospital: _____
Dirección: _____
Código postal: _____ Teléfono: _____ Fax: _____
Nombre del contacto (POR FAVOR EN IMPRENTA): .....
Si se sabe algo sobre lo que pasó con el niño, enviar esta información al Centro Coordinador Regional

Persona que completó este formulario (por favor en imprenta) Fecha de hoy: ___/___/___ (día mes año)

Por favor, enviar el original al Coordinador Regional (CREP)

Pueyrredón 935
2000 Rosario, Argentina
Tel-fax: 041-483887

Apéndice 6

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de acontecimientos inesperados serios

Este formulario **sólo** debe usarse para notificar acontecimientos que son suficientemente serios e inesperados por los que el Centro Coordinador necesite ser notificado inmediatamente. Todos los otros acontecimientos, incluyendo eclampsia, deben registrarse en el Formulario de Seguimiento.

Cuando se haya completado este formulario, llamar al servicio de aleatorización e informar el acontecimiento: + 44-1865240972

País: _____ Nombre del hospital: _____ Código del hospital: ☐☐☐

Nombre del clínico responsable: _____

Número telefónico del contacto: _____

DATOS IDENTIFICATORIOS DE LA PACIENTE:

Número de Historia Clínica: ☐☐☐☐☐☐

Apellido: _____ Nombre/s: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ o edad estimada en años: ☐☐
día mes año

Número de dispensador ☐☐☐☐ y de caja de tratamiento ☐☐ asignado al ingresar:

Fecha del parto: ___/___/___
día mes año

DETALLES DEL ACONTECIMIENTO INESPERADO SERIO (MARQUE SOLO UN CASILLERO)

¿El acontecimiento, fue un problema de la madre? ☐
¿El acontecimiento, fue un problema del niño? ☐
¿De ambos?: ☐

Fecha en que ocurrió: ___/___/___
día mes año

Breve resumen de lo ocurrido: .....
.....
.....

Persona que completó este formulario (POR FAVOR EN IMPRENTA): _____

Fecha que se completó el formulario: ___/___/___ (día, mes, año)

Ahora envíe éste formulario por fax al
Centro Coordinador Regional del Estudio Magpie: CREP.
Tel-fax: 041 483887

REFERENTE EN BUENOS AIRES: IAMBE
Tel-fax: 01-326 0867

Gracias

Apéndice 7

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de revelación de contenido

Si una paciente participante está en el tratamiento del estudio y ocurre una emergencia médica y usted piensa que es necesario conocer cual tratamiento se le está administrando, complete este formulario y luego llame al servicio de aleatorización

SERVICIO DE ALEATORIZACION
+ Tel: 44-1865 240972 (servicio 24 horas)

País: _____ Nombre del hospital: _____ Código del hospital: ☐☐☐

Nombre del clínico responsable: _____

Número telefónico del contacto : _____

DATOS IDENTIFICATORIOS DE LA PACIENTE:

Número de Historia Clínica: ☐☐☐☐☐☐

Fecha de internación: ___/___/___ (si se sabe) o Edad estimada en años: ☐☐
día mes año

Apellido:_____ Nombre/s:_____

Número de dispensador ☐☐☐☐ y de la Caja de tratamiento ☐☐ asignado al ingresar

¿Está la paciente todavía en tratamiento? Si ☐ No ☐
¿Hay una razón médica para revelar el contenido? Si ☐ No ☐

Razón para revelar el contenido:
Marcar sólo un casillero

1. Emergencia médica de la paciente ☐
2. Emergencia médica del niño ☐
3. Emergencia médica en ambos ☐

La caja de tratamiento contenía **Sulfato de magnesio** ☐ **Placebo** ☐

Apéndice 8

ESTUDIO MAGPIE

Formulario de Tratamiento Adicional

SI REQUIERE UNA CAJA DE TRATAMIENTO ADICIONAL PARA UNA PACIENTE QUE YA ESTA PARTICIPANDO EN EL ESTUDIO MAGPIE, COMPLETE ESTE FORMULARIO

AHORA LLAME AL SERVICIO DE ALEATORIZACION
+ 44-1865240972

País: _____ Hospital: _____ o Código del hospital: ☐☐☐

Nombre del clínico responsable: _____

DATOS IDENTIFICATORIOS DE LA PACIENTE:

Número de Historia Clínica: ☐☐☐☐☐☐

Apellido: _____
Nombre/s:_____

Fecha de nacimiento: ___ /___ /___ Si se desconoce, consignar la edad estimada (en años): ☐☐
día mes año

Dispensador y número de caja de tratamiento asignado al ingresar: Dispensador ☐☐☐☐ Caja ☐☐

Fecha en que se comenzó la caja de tratamiento inicial: ___/ ___/ ___
día mes año

Motivo que originó la indicación del tratamiento adicional

Continuación del tratamiento original: ☐
Segundo episodio que requiere tratamiento: ☐

Del dispensador número: ☐☐☐☐ Tomar la caja de tratamiento número: ☐☐

Si esta caja no está disponible o está dañada, llamar nuevamente para conseguir otro número de caja

Si el tratamiento no fue utilizado para esta paciente, desecharlo inmediatamente
Guarde una copia de este formulario en la historia clínica