



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

UTILIDAD Y RIESGOS DEL USO DE LOS
ESTEROIDES EN LA RUPTURA PREMATURA
DE MEMBRANAS EN EL EMBARAZO
PRETERMINO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PRESENTA:
YIN ALFONSO MEDINA ZULETA
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Asesor de Tesis: Dr. Cuauhtémoc Celis González

México, D. F.

1992

11217 76
20j

José B. [Signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|--------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| MATERIAL Y METODOS | 6 |
| RESULTADOS | 9 |
| CONCLUSIONES | 11 |
| BIBLIOGRAFIA | 12 |
| TABLAS | 15 |

INTRODUCCION

La ruptura prematura de membranas en el embarazo de menos de 36 semanas supone un problema serio para el médico tratante en todos los casos.

La conducta conservadora en el manejo de estas pacientes desde hace mucho tiempo ha incluido el uso de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal, con el fin de reducir el riesgo del síndrome de distress respiratorio en los neonatos.

Sin embargo, últimamente se ha desatado controversia en torno a la utilidad de estos medicamentos para la prevención de dicho síndrome, al punto de que algunas escuelas los han excluido de su arsenal terapéutico para estos casos, por considerarlos no solo como de poca utilidad, sino también como favorecedores de morbilidad infecciosa materno-fetal.

En este estudio intentamos despejar nuestras propias dudas al respecto, así como contribuir a arrojar mayor luz sobre este tema.

ANTECEDENTES

La ruptura prematura de membranas (RPM), se define como aquella que ocurre en ausencia de contracciones uterinas. Es una complicación que afecta del 5 al 10% de todas las gestaciones y explica alrededor del 30% de los partos pretérmino (10, 6). Por otro lado, el 20% de los casos ocurre antes de la semana 37 de la gestación (4).

Su etiología aún no está plenamente establecida aunque se han propuesto varios posibles mecanismos, como aumento de la presión amniótica en los embarazos gemelares y el polihidramnios (2), alteraciones cualitativas en la colágena de las membranas (10, 8), tabaquismo cerca del término, el coito y las infecciones corioamnióticas (10, 13, 11), así como la respuesta inmunitaria materna, en la que están implicados endotoxinas, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas (18, 9).

La edad gestacional en que se rompen las membranas constituye el elemento determinante de la importancia clínica del problema. En el embarazo de término no tiene mayores implicaciones, en cambio cuando ocurre varias semanas antes del término, puede ser un dilema clínico en el que es necesario sopesar entre los peligros de la expulsión prematura y el riesgo de infección que conlleva un manejo conservador (10, 1).

En el pasado se observó que la incidencia de infección y

mortalidad perinatal aumentaban al extenderse el periodo de latencia (15, 19). Sin embargo, posteriormente se comprobó que son las complicaciones de la prematuridad y no la infección, las que constituyen la causa principal de morbilidad perinatal en la RPM (6, 10).

El síndrome de distress respiratorio (SDR), es la primera causa de muerte neonatal en niños pretérmino (11), por ello las medidas que se adoptan están principalmente destinadas a prevenir esta complicación.

En 1972, Liggins y Howie (9), introdujeron el uso de esteroides para la prevención del SDR. Desde entonces, estos compuestos han sido importantes en el manejo de pacientes con trabajo de parto pretérmino y riesgo de dar a luz productos inmaduros pulmonarmente. Sin embargo el uso de los esteroides en pacientes con RPM ha sido controversial. Aunque hay muchos estudios al respecto, las diferencias en el tipo de estudio, tipo de esteroide utilizado, edad gestacional e interpretación de los resultados, han creado aún más controversia, ya que con frecuencia hay posiciones francamente opuestas entre distintos autores (3).

Algunos autores afirman que la RPM per sé es capaz de acelerar la maduración pulmonar (3), por lo cual no tendría objeto el uso de esteroides. Otros por el contrario, afirman que sí encuentran utilidad cuando se administran dos o tres días antes del parto (16).

En ciertos estudios (1, 19), han encontrado una pequeña diferencia en la incidencia del SDR en favor de las

pacientes en quienes se usaron esteroides. Sin embargo, esta reducción no fué estadísticamente significativa, y sus autores no mencionaron la edad gestacional de las pacientes, lo cual le restó valor al trabajo.

Otro estudio (15), encontró una disminución significativa en la incidencia de SDR en un grupo en el que se usaron esteroides (23%) comparado con un grupo en que no se usaron (58%), pero este estudio fué considerado de poco valor por varias deficiencias en su diseño y realización, como no haber realizado pruebas de madurez pulmonar inicial para excluir fetos maduros pulmonarmente. Por otro lado, la incidencia de SDR en el grupo sin esteroides fué excepcionalmente alta (3).

Otro argumento de quienes están en contra del uso de esteroides, es la capacidad de dichos compuestos para suprimir la respuesta inmunitaria del huésped, lo cual, teóricamente podría aumentar la morbilidad materno-fetal (3).

Se ha informado aumento de las infecciones maternas cuando se utilizó dexametasona en un grupo con RPM de más de 48 horas (19). Posteriormente tres estudios mas demostraron un aumento significativo de endometritis después del uso de esteroides con parto vaginal (5, 7, 17).

En contraste con estos investigadores, dos estudios prospectivos (12, 14) no observaron aumento en la incidencia de infecciones maternas, pero en estos estudios, alguno de los médicos tratantes administraron antibióticos por cuenta

propia. Respecto al neonato, no obstante se ha señalado que la incidencia de sepsis neonatal tiende a ser más alta en los grupos con esteroides, pocos han encontrado significado estadístico (14), por lo cual el uso antenatal de esteroides parece no incrementar el riesgo de infección neonatal.

En conclusión, la mayoría de los estudios analizados individualmente no justifican el uso de esteroides.

Dada la alta frecuencia de RPM en nuestro medio, y siendo la SDR la principal causa de muerte neonatal, es nuestra inquietud comprobar en nuestra propia población los beneficios y riesgos que conlleva el uso de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal y establecer la utilidad real de los mismos en la prevención de esta grave complicación.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 39 pacientes embarazadas del 5o piso sur del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", con diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM) entre las 27 y 34 semanas de gestación, comprobada tanto por la visualización directa de la salida transcervical de líquido amniótico, como por lo métodos diagnósticos usuales (cristalografía, prueba de la flama y papel de nitrazina).

La edad gestacional fué corroborada por ultrasonido en la mayoría de los casos, correlacionándolo con la fecha de última menstruación y la valoración clínica. Una vez establecida con certeza la RPM y la edad gestacional, el grupo fué dividido en dos: el grupo 1 y el grupo 2.

En ambos grupos se intentó tomar una muestra inicial de líquido amniótico por vagina o por amniocentesis previo a cualquier manejo, con el fin de someter dicha muestra a estudios para determinación de madurez pulmonar (TAP test, Lecitina/Esfingomielina y Fosfatidilglicerol). Sin embargo en muchos casos no se logró obtener líquido por ninguna de las dos vías.

El grupo 1, fué manejado según el protocolo del piso para estos casos, es decir, administrando esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal a razón de seis dosis

de 4 mgs cada 8 hrs I.M.

El grupo 2 se dejó evolucionar espontáneamente sin administrar esteroides.

En ambos grupo se mantuvo vigilancia estrecha de datos precoces de infección o inicio de actividad uterina. Lo primero mediante la monitorización de los signos vitales maternos así como biometría hemática diariamente en busca de alteraciones en la fórmula blanca. Cuando hubo evidencia de infección clínica o de laboratorio, el embarazo se interrumpió via abdominal de acuerdo a las normas del hospital.

A los recién nacidos (RN) se les dió calificación de Apgar y se les determinó edad gestacional por Ballard. Así mismo se buscaron inmediatamente datos de insuficiencia respiratoria estableciendo la severidad de la misma cuando estaba presente. De acuerdo a la valoración clínica y radiológica y parámetros gasométricos, se decidió la intubación.

A todos los niños se les tomó control gasométrico y radiológico para seguimiento del SDR y se vigilaron signos precoces de infección (biometría hemática, temperatura), para poder catalogar a los que tuvieron infecciones agregadas y que esta fuera la causa real del SDR.

Los casos de insuficiencia respiratoria moderada a severa fueron intubados, realizándose inicialmente gasometría, rayos X, y biometría hemática completa con control gasométrico cada 8 hrs, radiográfico a las 24 y hematológico a las 72

horas. Se tomaron cultivos de sangre, orina, heces fecales y secreciones nasofaríngeas, para determinar el foco de infección y el tipo de gérmenes implicados en cada proceso.

La evaluación estadística del trabajo se efectuó mediante análisis de varianza y chi cuadrada de dos colas.

RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes estudiadas (n = 39) fué de 25.7 años con un rango de 15 a 35 años; el mayor número de pacientes se encontró en el grupo de 25 a 29 años (33%) (Tabla 1).

No una diferencia importante en la paridad de las pacientes, pues como se aprecia en la Tabla 2, la frecuencia de RPM fué igual en primíparas y en múltiparas.

La edad gestacional promedio en ambos grupos fué de 31.6 con un rango de 27-34 semanas de gestación. Las edades gestacionales fueron sensiblemente iguales en ambos grupos (Tabla 3).

El tiempo promedio de RPM en el grupo 1 fué de 9.6 días con un rango de 1-40 días. En el grupo 2 el tiempo promedio fué de 4.1 días con un rango de 1-18 días. En el grupo sin esteroides (Grupo 2), no hubo ningún caso de más de 20 días, y en el grupo con esteroides (Grupo 1) hubo tres (Tabla 4).

No se observaron diferencias en el peso de los productos al nacimiento en ninguno de los dos grupos (Grupo 1 peso promedio 1554 gms, rango 1050-2100 gms; Grupo 2 1667 gms de peso promedio, rango 1000-1925 gms) (Tabla 5).

La calificación de Apgar otorgada a los cinco minutos fué mejor para el grupo con esteroides (19%) que para el grupo sin esteroides (17%) (Tabla 6).

Se presentó SDR en 8 recién nacidos; tres en el grupo con esteroides, y cinco en el grupo sin esteroides. De estos, hubo un caso de SDR severo en el grupo 1 y tres en el grupo 2 (Tabla 7).

Hubo nueve productos con sepsis, tres en el grupo con esteroides y seis en el grupo sin esteroides, lo cual significa un 14.2% y un 33% respectivamente (Tabla 8).

El análisis estadístico (análisis de varianza y chi cuadrada de dos colas), aplicado a cada una de las variables tratadas no dió diferencias significativas en ninguno de los casos. En la edad materna, paridad, edad gestacional, tiempo de RPM, peso de productos al nacimiento, Apgar al nacimiento y presencia de SDR la p fué mayor de 0.05. En los productos con sepsis la chi cuadrada fué de 1.99 con p mayor de 0.05.

Los gérmenes aislados fueron la E.Coli en el grupo con esteroides (14%) y el Estafilococo Epidermidis en el grupo sin esteroides (22%) (Tabla 9).

Hubo cuatro defunciones en total, dos en cada grupo (10 y 11% respectivamente) (Tabla 10).

No hubo muertes maternas, ni tampoco se observó una frecuencia mayor de infecciones puerperales en ninguno de los dos grupos.

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo que generalmente menciona la literatura actual, en nuestro estudio los esteroides no influyeron significativamente en el resultado perinatal, pero tampoco en la incidencia de complicaciones infecciosas maternas.

Se observó una menor incidencia de SDR en los productos en los cuales se utilizaron esteroides, y paradójicamente, también hubo una menor frecuencia de sepsis neonatal en dicho grupo, sin embargo, de acuerdo al análisis estadístico no hubo diferencia significativa.

Podemos concluir, que los esteroides no tienen una influencia definitiva en la prevención del SDR, pero tampoco ejercen un efecto favorecedor de morbilidad infecciosa materno-fetal comparado con el grupo en el que no se utilizaron esteroides. También se observó que el uso de esteroides no tuvo influencia sobre el tipo y localización de los gérmenes implicados en los cultivos positivos.

Es conveniente señalar que resulta bastante difícil lograr la homogeneidad del grupo, en aras de lo cual ambos debieron reducirse importantemente en su número, por lo que consideramos indispensable que este trabajo se extienda en busca de una muestra más grande y por lo tanto más significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Block MF, Kling OR, Crosby WM: Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 1977;50:186
2. Daikoker NA, Haltreider F, Johnson A: Premature rupture of the membranes and preterm labor: Neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 1981;58:417
3. Eriksen NL, Blanco JD: The role of corticosteroids in the management of patients with preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(4):694-700
4. Evaldson G, Lagrelius A, Winiarsky J: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Scand* 1980;59:385
5. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly PS, Dorchester WL: Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:508
6. Gibbs RS, Blanco JD: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:671
7. Iams JD, Tabert ML, Barrows H, Sachs L: Management of preterm prematurely ruptured membranes : A prospective randomized comparison of observations versus use of

- steroids and timed delivery. Am J Obstet Gynecol 1985;151:32
6. Kanayama N, Torao T, Kawashima T: Collagen types in normal and prematurely rupture of amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol 1985;153:899
 9. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972;50:515
 10. Lilliam R, Alger LS: Resultados neonatal y fetal en casos de ruptura prematura de membranas. Clin Obstet Gynecol 1986;4:969-78
 11. Meyer MG, Tonascia JA: Maternal Smoking: Maternal complication and perinatal mortality. Am J Obstet Gynecol 1977;128:494
 12. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D: The effect of antenatal dexamethasone administration of the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1986;154:591
 13. Naeye RL: Factors to predispose to rupture premature of the membranes. Obstet Gynecol 1982;60:93
 14. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM: Premature rupture of membranes: A prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase and

- expectant management. *Obstet Gynecol* 1985;66:65
15. Papageorgiu AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelford MM: The antenatal use of bethametasone in the prevention of respiratory distress syndrome: A controlled double blind study. *Pediatrics* 1979;63:73
 16. Pringle KC: Desarrollo pulmonar fetal humano y modelos relacionados. *Clin Obstet Gynecol* 1986;3:639
 17. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller F, McCart D: Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:508
 18. Sbarra AJ, Thomas GB, Cetrulo CL: Effects of bacterial gestation on the bursting pressure of fetal membranes in vitro. *Obstet Gynecol* 1987;70:167
 19. Taeush HW, Frigoletto F, Kitzmiller J: Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1979;63:64

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1. GRUPOS MATERNOS POR EDAD

| <u>Edad años</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|------------------|-----------------------|----|-----------------------|----|
| | n | % | n | % |
| 15-19 | 1 | 5 | 2 | 10 |
| 20-24 | 6 | 29 | 5 | 28 |
| 25-29 | 7 | 33 | 7 | 40 |
| 30-34 | 4 | 19 | 4 | 22 |
| 35 ó + | 3 | 14 | - | -- |
| <u>TOTAL</u> | 21 | | 18 | |

o mayor 0.05

Tabla 2. PARIDAD

| <u>No Gestas</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|------------------|-----------------------|----|-----------------------|----|
| | n | % | n | % |
| I | 8 | 38 | 6 | 34 |
| II | 5 | 24 | 4 | 22 |
| III | 8 | 38 | 8 | 44 |
| <u>TOTAL</u> | 21 | | 18 | |

p mayor 0.05

Tabla 3. EDAD GESTACIONAL POR FECHA DE ULTIMA REGLA

| <u>Semanas</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|----------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| 27 | 1 | 4 | 1 | 5 |
| 28 | - | - | 2 | 11 |
| 29 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| 30 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| 31 | 3 | 14 | 3 | 17 |
| 32 | 5 | 24 | 3 | 17 |
| 33 | 3 | 14 | 3 | 17 |
| 34 6 + | 5 | 24 | 5 | 29 |
| <u>TOTAL</u> | 21 | | 18 | |

p mayor 0.05

Tabla 4. TIEMPO DE RPM
(desde RPM hasta interrupción del embarazo)

| <u>Días</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|--------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| 1-5 | 10 | 48 | 13 | 72 |
| 6-10 | 4 | 19 | 2 | 11 |
| 11-15 | 1 | 5 | 1 | 6 |
| 16-20 | 2 | 9 | 1 | 6 |
| 21-25 | 1 | 5 | 1 | 6 |
| 26 ó + | 3 | 14 | - | - |
| <u>TOTAL</u> | 21 | | 18 | |

p mayor 0.05

Tabla 5. PESO DE LOS PRODUCTOS

| <u>Peso en gramos</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| 1000-1200 | 1 | 5 | 2 | 11 |
| 1201-1500 | 11 | 52 | 7 | 39 |
| 1501-1700 | 4 | 19 | 4 | 22 |
| 1701-1900 | 2 | 10 | 3 | 17 |
| 1901-2100 | 3 | 14 | 2 | 11 |
| <u>TOTAL</u> | <u>21</u> | | <u>18</u> | |

p mayor 0.05

Tabla 6. APGAR AL MINUTO Y A LOS CINCO MINUTOS

| <u>Apgar</u> | <u>Con esteroides</u> | | <u>Sin esteroides</u> | |
|--------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| 5-6 | 1 | 5 | 3 | 17 |
| 6-7 | 5 | 24 | 4 | 22 |
| 7-8 | 11 | 52 | 8 | 44 |
| 8-9 | 4 | 19 | 3 | 17 |

p mayor 0.05

Tabla 7. PRESENCIA DE SDR

| | <u>LEVE</u> | <u>MODERADO</u> | <u>SEVERO</u> |
|-----------------------|-------------|-----------------|---------------|
| <u>CON ESTEROIDES</u> | - | 2 | 1 |
| <u>SIN ESTEROIDES</u> | 2 | - | 3 |
| <u>TOTAL</u> | 2 | 2 | 4 |

p mayor 0.05

Tabla 8. PRODUCTOS CON SEPSIS

| | <u>N</u> | <u>%</u> |
|-----------------------|----------|----------|
| <u>CON ESTEROIDES</u> | 3 | 14.2 |
| <u>SIN ESTEROIDES</u> | 6 | 33 |
| <u>TOTAL</u> | 9 | |

$$\chi^2 = 1.99, p \text{ mayor } 0.05$$

Tabla 9. GERMENES AISLADOS

| <u>CON ESTEROIDES</u> | <u>n</u> | <u>SIN ESTEROIDES</u> | <u>n</u> |
|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| E.Coli | 3 | E.Epidermidis | 4 |
| Pseudomona A. | 3 | Pseudomona A. | 1 |
| Candida Albicans | 1 | Candida Albicans | 4 |
| Klebsiella Ozanae | 1 | Klebsiella Ozanae | 1 |
| | | E.Coli | 3 |

p mayor 0.05

Tabla 10. MORTALIDAD NEONATAL

| | <u>No Defunciones</u> | <u>%</u> |
|-----------------------|-----------------------|----------|
| <u>CON ESTEROIDES</u> | 2 | 10 |
| <u>SIN ESTEROIDES</u> | 2 | 11 |
| <u>TOTAL</u> | 4 | |

p mayor 0.05