



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

11249
7

**ESTEROIDES PRENATALES: COMPARACIÓN DE LA
MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL CON EL
USO DE UNO O VARIOS ESQUEMAS PRENATALES
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. GABRIELA CURIEL LEÓN

PROFESOR TITULAR
DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA

TUTOR
DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA



MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**

ESTEROIDES PRENATALES: COMPARACIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL CON EL USO DE UNO O VARIOS ESQUEMAS PRENATALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.

Se autoriza el presente trabajo de tesis:

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

R. B. A.

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
ASESOR DE TESIS

Gabriela Curiel León
DRA. GABRIELA CURIEL LEÓN
TESISTA

SUBVINCULACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

INDICE

	PÁGINA
I) INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
II) JUSTIFICACIÓN	8
III) OBJETIVOS	8
IV) MATERIAL Y MÉTODOS	9
V) RESULTADOS	13
VI) DISCUSIÓN	15
VII) CONCLUSIONES	18
VIII) ANEXOS	19
IX) BIBLIOGRAFÍA	23

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En las pasadas dos décadas, aproximadamente el 10% de todos los nacimientos en Estados Unidos fueron pretérmino. Los nacimientos pretérmino resultan en tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones congénitas. Sin embargo la morbilidad es alta entre los neonatos sobrevivientes como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV) y enterocolitis necrosante (ECN). Los esteroides prenatales han sido utilizados por más de dos décadas con el afán de reducir la frecuencia de complicaciones neonatales, principalmente el síndrome de dificultad respiratoria, estos efectos benéficos de los esteroides sobre la maduración pulmonar han sido reportados desde 1972. La información actual ha documentado los efectos benéficos de los esteroides para reducir no solo el síndrome de dificultad respiratoria, sino también la hemorragia intraventricular y la mortalidad neonatal. ⁽¹⁾

Con respecto a los tipos de esteroides, la dexametasona y la betametasona han sido los más utilizados, son muy similares en estructura y actividad biológica, con una vida media mayor de 72 hrs, cruzan la placenta en forma biológicamente activa y tienen una actividad mineralocorticoide nula o mínima. ⁽¹⁾

En 1995 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, identifica algunas áreas en las cuales es necesaria la realización de mayores estudios, incluyendo las dosis apropiadas y la administración repetida, así como los beneficios y riesgos a corto y largo plazo. ⁽²⁾

Según el consenso del Instituto Nacional de Salud de U.S.A. en 1994, recomienda el uso de esteroides prenatales en embarazos entre 24 y 34 semanas de edad gestacional, que cursen con amenaza de parto pretérmino. La raza, sexo y la disponibilidad de la terapia con surfactante no debe influir en la decisión para el uso de esteroides prenatales. Se podrán usar concomitantemente agentes tocolíticos y el tratamiento consistirá en 2 dosis de 12 mg de Betametasona intramuscular con un intervalo de cada 24 horas o 4 dosis de 6 mg de Dexametasona intramuscular con un intervalo de cada 12 horas. Los beneficios óptimos inician 24 horas después de la terapia y permanecen hasta 7 días. ^(3,4)

EFECTOS BENEFICOS DE LOS ESTEROIDES PRENATALES

En 1994, El Instituto Nacional de Desarrollo Humano y Salud del Niño y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, demostraron una disminución en la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en neonatos entre las 29-34 semanas de edad gestacional. Sin embargo no necesariamente disminuyen la incidencia en neonatos de 24-28 semanas de edad gestacional, pero si disminuye su severidad. En estos neonatos se aprecia una reducción en la mortalidad e incidencia de hemorragia intraventricular. ⁽¹⁾

Antes de 1994, únicamente el 12-18% de las pacientes que tuvieron neonatos pretérmino con un peso entre 501-1500 gramos al nacimiento fueron tratadas con esteroides prenatales, en la actualidad aproximadamente el 60% de mujeres en riesgo de tener un parto pretérmino se manejan con esteroides prenatales. El resto (40%) no lo han recibido por la controversia riesgo-beneficio que en ellas existe por su particular situación clínica como presencia de corioamnionitis, desprendimiento de placenta, etc.⁽⁵⁾

Los efectos benéficos de los esteroides pueden ser menos substanciales en casos de ruptura prematura de membranas ya que aumenta potencialmente las complicaciones perinatales infecciosas. ⁽⁶⁾

Los beneficios de los esteroides neonatales incluyen la disminución de la incidencia de la morbilidad neonatal: severidad de la hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, persistencia del conducto arterioso y enfermedad pulmonar crónica, leucomalacia periventricular, así como la mejoría de la escala del Apgar. ⁽⁷⁻¹³⁾

En relación a la septicemia existen controversias, algunos autores no encuentran incremento de esta con la utilización de un esquema de esteroides, ^(11,14) otros si encuentran incremento de la infección neonatal. ^(13,15)

En cuanto a la somatometría, Elimian ⁽¹¹⁾ no encontró diferencias en el peso al nacimiento, además comparó la aplicación de esteroides en pacientes con retardo en el crecimiento intrauterino con un grupo control que no recibió esteroides, sin encontrar diferencias significativas en factores demográficos, Apgar, morbilidad y mortalidad neonatal.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES PRENATALES

En cuanto al sistema inmunológico y el efecto de los esteroides, los estudios sugieren que los recién nacidos pretérmino obtenidos al inicio del 3er trimestre tienen un riesgo incrementado de infección comparado con los de término sanos, disminuyen la cuenta total de linfocitos, linfocitos CD4 y CD5 en el cordón umbilical, provocan una disminución selectiva del número de linfocitos T ayudadores, inducen la apoptosis de linfocitos, e inhiben la producción de citoquinas. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Estudios a largo plazo de los efectos de los glucocorticoides antenatales sobre el desarrollo social, emocional, desarrollo psicomotor y crecimiento, no se han encontrado diferencias significativas hasta la edad de 12 años entre el grupo que recibió esteroides y el control. Sin embargo, hay evidencia en este estudio que hubo un alto número de hospitalizaciones por enfermedades infecciosas durante el primer año de vida en el grupo de niños que recibieron esteroides prenatalmente. ⁽¹⁸⁾

MÚLTIPLES ESQUEMAS DE ESTEROIDES

Son conocidos los efectos benéficos de los esteroides, el máximo efecto de los esteroides se presenta de 7 a 10 días después de su administración, por esto los clínicos tienden a administrar dosis semanalmente. ⁽⁷⁾ Sin embargo, la seguridad y eficacia de dosis repetidas semanales no es conocida. Ballard y cols en 1979 ⁽¹⁹⁾ reportaron los efectos adversos del uso de esteroides prenatales, los cuales incluían supresión transitoria fetal o materna de la función adrenal, aumento del riesgo de hipoglicemia fetal, posible detención del crecimiento intrauterino y aumento en la incidencia de infección postparto. Además observaron que períodos largos de tratamiento podrían incrementar estos riesgos. La supresión adrenal materna o fetal, está potencialmente relacionada con el uso de esteroides por largo tiempo. Sin embargo Terrone y cols. en 1997, estudiaron el nivel de cortisol sérico en neonatos que recibieron 5.3 esquemas de betametasona y concluyeron que no hubo un efecto supresivo adrenal con estas dosis repetidas de esteroide. ⁽²⁰⁾

Pratt y cols. en 1999 ⁽²¹⁾ compararon un esquema contra múltiples esquemas de esteroides en neonatos menores de 34 semanas, no encontraron diferencia en el peso al nacimiento, pero el uso de oxígeno suplementario disminuyó significativamente en el grupo que recibió

múltiples esquemas de esteroides prenatales. Así mismo la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, presión positiva al final de la espiración (CPAP), necesidad de ventilación asistida y el uso de surfactante disminuyó conforme mayor edad gestacional y mayor número de esquemas de betametasona. No hubo diferencias entre estos grupos en relación a ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), escala de Apgar, incidencia de enterocolitis necrosante, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular e infección neonatal. Encontró diferencias significativas en la mortalidad neonatal en el grupo que recibió un esquema contra varios esquemas, pero esta estuvo relacionada a la edad gestacional muy temprana y la dilatación cervical presentada por la madre en el momento que recibieron el primer esquema de betametasona. Respecto a la hemorragia intraventricular, se ha encontrado un índice más alto en neonatos expuestos a esquemas múltiples de esteroides que aquellos que recibieron un solo esquema. ⁽²²⁾

El grupo Colaborativo de Estados Unidos siguió a niños por 3 años de su vida y concluyó que no había diferencias detectables en el crecimiento, desarrollo físico o motor que pudiera atribuirse al uso de betametasona prenatal. Resultados que coinciden con los estudios de seguimiento efectuados por MacArthur y Smolders en 1982 y 1990. ^(18, 23, 24)

Sin embargo estudios como el del Esplin y cols en el 2000 encontraron que la exposición a múltiples esquemas de esteroides está asociado a retardo en el desarrollo psicomotor. ⁽²⁵⁾

French y cols en 1999 detectaron significativas diferencias en la circunferencia cefálica al nacimiento en pretérminos de muy bajo peso, proporcional al número de dosis de esteroides utilizadas, ésta diferencia de la circunferencia se resolvió a los 3 años de edad, ⁽²⁶⁾ en contraste con el estudio de Shelton y cols en el 2001 que no encontró una reducción al nacimiento tanto del peso como del perímetro cefálico en fetos expuestos a múltiples esquemas de betametasona. ⁽²⁷⁾

Hasta ahora ningún estudio en humanos ha demostrado claramente reducción de la mortalidad, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular con esquemas múltiples de esteroides.

Sin embargo hay evidencia de peso bajo al nacimiento, sepsis, aumento de la muerte neonatal y posible incremento en la enfermedad pulmonar crónica relacionados con 3 o más esquemas de esteroides. ⁽²⁸⁾

Esquemas múltiples de esteroides podrían no incrementar la efectividad sobre un solo esquema por dos razones: 1) la mejoría en el pronóstico neonatal continúa más allá de los 7 días después de haber iniciado el primer esquema y 2) se ha visto que el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria disminuye notablemente en mujeres que tienen su parto después de 7 días de haber iniciado el trabajo de parto pretérmino, ya sea que hayan recibido tratamiento o no. ⁽²⁹⁾

SÍNTESIS DEL PROYECTO

El objetivo del trabajo fue conocer la diferencia en la morbilidad y la mortalidad de los prematuros que recibieron antenatalmente ya sea uno o múltiples esquemas de esteroides. Se revisaron los expedientes clínicos de neonatos que tuvieron de 26-32 semanas de edad gestacional, nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología del primero de Enero del 2000 al treinta y uno de Diciembre del 2001, para obtener los datos correspondientes a edad materna, control prenatal, patología previa y durante el embarazo, esquemas de esteroides que recibió; así como los datos del neonato correspondientes a: edad gestacional, peso, talla, perímetro cefálico, Apgar, morbilidad; como: Síndrome de Dificultad Respiratoria, Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrosante, Enfermedad Pulmonar Crónica, Retinopatía del prematuro, Persistencia del Conducto Arterioso, Sepsis y Mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha reportado en la literatura que existen efectos neonatales adversos, como la supresión transitoria fetal o materna de la función adrenal, aumento del riesgo de hipoglicemia fetal, posible detención del crecimiento intrauterino y aumento de la incidencia de infección posparto en la utilización de más de un esquema de esteroides prenatales. En el Instituto Nacional de Perinatología en los últimos 2 años correspondientes al período de estudio se tiene un promedio de 5176 nacimientos por año, de estos el 20.4% (1070) son prematuros y el 29% (310) son menores de 1500 gramos*, por lo que se considera necesario conocer si los esquemas múltiples que se utilizan en nuestra Institución aumentan o no la morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Por lo tanto nuestra pregunta de Investigación es:

¿Existen diferencias entre la morbilidad y la mortalidad con la utilización de más de 2 esquemas de esteroides prenatales en los prematuros de 26 a 32 semanas de gestación comparado con un esquema en neonatos que nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología del primero de Enero del 2000 al treinta y uno de Diciembre del 2001?

*Departamento de estadística. Instituto Nacional de Perinatología.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, en el Instituto Nacional de Perinatología, en la práctica clínica se están utilizando varios esquemas de esteroides prenatales a partir de la semana 26, esto es si en cada semana el parto pretérmino no ocurre. Se han descrito y comprobado efectos benéficos con un solo esquema de esteroides, no así con los esquemas múltiples donde no existe suficiente evidencia científica que demuestre un beneficio mayor y si en cambio efectos adversos, por lo que es necesario seguir estudiando estos efectos antes de continuar con la administración de múltiples esquemas y en caso de demostrarse, hacer la recomendación de un esquema único.

OBJETIVO

1. Conocer si existen diferencias entre la morbilidad y mortalidad con la utilización de más de 2 esquemas de esteroides prenatales en los prematuros de 26 a 32 semanas de gestación, comparado con un esquema en neonatos que nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología en los años 2000 y 2001.

HIPOTESIS

La aplicación de más de un esquema de esteroides prenatales incrementa la morbilidad y la mortalidad en prematuros de 26 a 32 semanas de manera significativa.

HIPOTESIS NULA

La aplicación de más de un esquema de esteroides prenatales no incrementa la morbilidad y mortalidad en prematuros de 26 a 32 semanas de gestación de manera significativa.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

OBSERVACIONAL

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

ANALÍTICO, DESCRIPTIVO, TRANSVERSAL Y RETROSPECTIVO

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR Y DURACIÓN

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología de Mayo del 2001 a Agosto del 2002, considerando los expedientes de los recién nacidos entre 26 a 32 semanas de edad gestacional del primero de Enero del 2000 al treinta y uno de Diciembre del 2001.

UNIVERSO Y UNIDADES DE OBSERVACIÓN

El universo fueron todos los neonatos pretérmino nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología, que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos y Cuidados Intermedios Neonatales, en el período comprendido entre el primero Enero del 2000 al treinta y uno de Diciembre del 2001.

Las unidades de observación fueron todos los neonatos entre 26 y 32 semanas de edad gestacional cuyas madres hayan recibido antenatalmente 1 ó más esquemas de esteroides.

Criterios de Inclusión:

1. Los expedientes clínicos completos de los neonatos con edad gestacional entre 26-32 semanas de edad gestacional, que nacieron en el período comprendido entre el primero

de Enero del 2000 al treinta y uno de Diciembre del 2001, en el Instituto Nacional de Perinatología.

2. Que hayan recibido uno o más esquemas de esteroides prenatales en el Instituto Nacional de Perinatología, sin suspensión del mismo.

Criterios de Exclusión:

1. Neonatos con malformaciones congénitas mayores o con la presencia de alguna genopatía.
2. Neonatos que recibieron esteroides prenatales por causas diferentes a la prevención de la Prematurez (Ej: Hijos de madres con Lupus Eritematoso Sistémico)

Criterios de Eliminación:

1. Recién nacidos que se trasladaron por alguna causa a otra institución.
2. Que no se tengan los datos completos del expediente.

Se formaron dos grupos de estudio. Grupo I esquema único de esteroides. Grupo II más de un esquema.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Demográficas:

1. Edad Materna
2. Control prenatal

Independiente:

Número de esquemas de esteroides (1, 2 ó más).

Dependientes:

Maternas:

1. Embarazo único o múltiple
2. Edad gestacional por FUM.
3. Morbilidad materna durante el embarazo.
4. Sepsis o infección materna.

De desenlace:

1. Peso
2. Talla
3. Perímetro cefálico
4. Edad gestacional por FUM, capurro o ballard.
5. Apgar al minuto y a los 5 minutos
6. Modalidad de ventilación al nacimiento
7. Tiempo de ventilación en días
8. Surfactante y número de dosis
9. Morbilidad del neonato durante su estancia hospitalaria: Síndrome de Dificultad Respiratoria, Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrosante, Enfermedad Pulmonar Crónica, Persistencia del Conducto Arterioso, Retinopatía del prematuro y Sepsis.
10. Mortalidad
11. Días de estancia hospitalaria

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se recabaron los datos de los expedientes de los neonatos que tuvieron esquemas completos de esteroides antenatales, entre las 26 y 32 semanas de edad gestacional, capturados en formato de Excell.

PLAN DE ANÁLISIS.

Se utilizaron medidas de tendencia central. Para la comparación entre los grupos Chi cuadrada, Razón de Momios (OR), t de student, con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se revisaron 329 expedientes de éstos, 108 reunieron los criterios de inclusión, 69 de los cuales recibieron un esquema de esteroides (Grupo I) y 39 más de 2 esquemas (Grupo II). En relación a la edad materna no hubo diferencias significativas. El 76% de todas las pacientes tuvieron entre 1 y 20 consultas en el Instituto Nacional de Perinatología, y 70% tuvieron 3 o más consultas.

La edad gestacional fue significativamente menor para el Grupo I con 28 semanas ($p=0.001$).

La ruptura prematura de membranas de más de 24 horas, se presentó con una frecuencia significativamente mayor para el grupo I con un 46% contra el 20% del Grupo II ($p= 0.01$). (Cuadro 1).

En relación al Apgar no existieron diferencias significativas. (Cuadro 2).

Para las variables, peso, talla, perímetro cefálico, días de estancia intrahospitalaria, en la Unidad de Cuidados Intensivos y en la Unidad de Cuidados Intermedios, además de días de ventilación mecánica no existieron diferencias estadísticamente significativas. (Cuadro 1 y 3).

Al 52% del Grupo I se le aplicó surfactante contra el 44% del Grupo II. Sin encontrar significancia estadística (Cuadro 3).

Las patologías maternas más frecuentes en el Grupo I fueron, cervicovaginitis 38%, preeclampsia 26%, infección de vías urinarias 19%; para el Grupo II, preeclampsia 26%, cervicovaginitis 23%, e infección de vías urinarias en un 20.5%. No existieron diferencias en el sexo.

El 35% del Grupo I tuvo reanimación convencional contra el 41% del Grupo II, el 65% del Grupo I fue intubado contra el 59% del Grupo II.

La mayoría de los neonatos de ambos grupos 81% contra 85% ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, a la Unidad de Cuidados Intermedios el 19% contra el 15%.

Para las variables de morbilidad neonatal solo existió aumento de riesgo para la septicemia (OR= 3.93 IC 95% 1.39, 11.09 $p=0.01$) y para muerte (OR=3.57 IC 95% 1.12, 11.36 $p=0.04$). (Cuadro 4).

Las causas de muerte en el Grupo I, fueron Choque séptico 11, Hemorragia pulmonar 2, Insuficiencia renal aguda 2, Hidrops neonatal no inmune 2, Enterocolitis Necrosante 1, Prematurez extrema 1, Choque cardiogénico 1, del Grupo II, Choque séptico 2, Hemorragia pulmonar 1, Neumonía 1.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances médicos, el parto pretérmino sigue presentándose en un 7 a 10% de todos los embarazos. Afortunadamente ha habido un gran progreso con la introducción de corticoides antenatales y el factor surfactante. ⁽³⁰⁾

Liggins y Howie, fueron los primeros en introducir el uso de esteroides antenatales para mejorar o favorecer la maduración pulmonar desde 1972.⁽³¹⁾ Desde entonces numerosos estudios han demostrado la eficacia de un esquema de esteroides en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal. ^(29, 32)

El potencial beneficio o riesgo de dosis repetidas de esteroides no es conocida exactamente, por lo que aún está en estudio. Sin embargo los posibles efectos benéficos informados con dosis repetidas de esteroides incluyen una menor frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria y del uso de oxígeno, sin embargo falta evidencia sobre los efectos adversos a corto y largo plazo, los cuales podrían incluir reducción de la circunferencia cefálica, bajo peso al nacer e incremento en la infección neonatal. ^(21,30) Otros autores han demostrado que no existen diferencias en el peso y perímetro cefálico. ^(12,33)

Los resultados de este estudio no sugieren diferencias en las variables somatométricas, sin embargo debe aclararse que como se trata de un estudio retrospectivo existe seguramente un sesgo en las mediciones al nacer ya que no existe estandarización somatométrica.

En estudios como el de Gardner en 1995,⁽¹¹⁾ encontró mejoría en la escala del Apgar asociado con el uso de esteroides, Pratt y cols en 1999,⁽²¹⁾ no encontró diferencias con dosis repetidas. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la escala de Apgar probablemente porque los esteroides no influyen en la condición general al nacimiento y no existió diferencia significativa en la presentación del síndrome de dificultad respiratoria, además de que en todos los neonatos se sigue el protocolo de reanimación neonatal.

Elimian y Abbasi en el 2000, informaron en sus estudios, una significativa disminución de presentación de síndrome de dificultad respiratoria con múltiples esquemas de esteroides, que este estudio no demostró ya que no hubo diferencias en la presentación de síndrome de dificultad respiratoria entre ambos grupos ni hubo diferencias en la aplicación de surfactante. ^(12, 33)

Tampoco se pudo demostrar mejoría en cuanto a la suplementación de oxígeno ni disminución del soporte ventilatorio con dosis repetidas de esteroides, ni en número de días ni en fase de ventilación, contrariamente a lo reportado por Pratt en 1999, donde sí hubo una mejoría en la suplementación de oxígeno y disminución del soporte ventilatorio seguramente porque logró disminuir el síndrome de dificultad respiratoria y en consecuencia el soporte ventilatorio. ⁽²¹⁾

Es de llamar la atención un aumento significativo en la septicemia para el grupo I, lo cual esta influido por la menor edad gestacional, la ruptura prematura de membranas de más de 24 horas. También Romero en 1993 y Ghidini en 1997, reportaron un incremento aunque no significativo en la infección neonatal con un esquema, esto lo atribuyeron a que una infección preexistente podría haber sido la etiología del parto pretérmino, así que aquellos fetos ya infectados tendrían un mayor riesgo de nacer dentro de los primeros 7 días de iniciado los esteroides. ^(34,35) Otros autores no encontraron diferencias en sepsis o infección neonatal, con uno o más esquemas. ^(13,8,36)

En cuanto a la morbilidad neonatal no se encontraron diferencias de ninguna de las variables estudiadas, sin embargo es conocido el hecho protector que tienen los esteroides para disminución de la severidad de la hemorragia intraventricular sobre todo en los menores de 26 semanas de edad gestacional. ^(12,29,37) Dirnberger en el 2001 en su estudio, obtiene los mismos resultados que este trabajo. Guinn por el contrario informó que se incrementaba el riesgo de hemorragia intraventricular severa con más esquemas de esteroides. ^(36,22) Como se puede observar aún existe controversia si los esquemas repetidos de esteroides aumentan o disminuyen el riesgo de hemorragia.

En relación a la enterocolitis necrosante no se encontró diferencias con más de un esquema de esteroides antenatales, aunque Guinn notó incremento de la enterocolitis en el grupo que recibió múltiples esquemas. ⁽²²⁾

Se ha discutido si la aplicación de más de un esquema de esteroides puede aumentar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica, en el estudio que nos ocupa no encontramos diferencias, sin embargo existen reportes que relatan un posible incremento de la enfermedad con más de 3 esquemas, aunque por otro lado otro autor refiere que no existe disminución en la frecuencia de ésta con esquemas múltiples. ^(22,28)

Bullard y cols en 1999, demostraron un decremento en el riesgo de retinopatía del prematuro con el uso de esteroides, lo cual no se encontró en este estudio ni con uno o varios esquemas.⁽³⁷⁾

En relación a la mortalidad el estudio del Grupo Colaborativo de terapia con esteroides antenatales en 1981, y Silver 1996 además del meta-análisis de Crowley de 1972-1994, encontraron que con un esquema de esteroides disminuye la mortalidad neonatal.^(7,9,29) lo cual debe de estar relacionado con la disminución del síndrome de dificultad respiratoria y la severidad de la hemorragia, sin embargo el estudio que nos ocupa, arroja resultados contradictorios pues se encontró un riesgo aumentado cuando se aplicó un esquema, al respecto vale la pena hacer algunas observaciones, estos neonatos tuvieron una edad gestacional significativamente menor, así como una mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas y consecuentemente un aumento significativo de la septicemia, factores que pueden explicar el aumento de la mortalidad en este grupo, como lo encontró también Pratt en su estudio. Sin embargo también existen informes en donde se demuestra un incremento de la mortalidad con más de un esquema.^(21,38)

De acuerdo a este estudio y a los consultados aún existe controversia en cuanto a los resultados benéficos con el uso de más de un esquema y las observaciones parecen circunstanciales a favor o en contra como la mortalidad. Por lo menos en este estudio no se pudo demostrar que sea mejor utilizar más de un esquema y aunque no fue motivo de este estudio existe evidencia de que pueden encontrarse alteraciones a nivel suprarrenal, fórmula blanca y neurodesarrollo.

CONCLUSIONES

1. La edad gestacional fue significativamente menor para el Grupo I ($p=0.001$).
2. La ruptura prematura de membranas de más de 24 horas se presentó con una frecuencia significativamente mayor para el Grupo I ($p=0.01$).
3. No hubo diferencias en cuanto al sexo, peso, talla ni perímetro cefálico.
4. En este estudio, con más de un esquema de esteroides antenatales, no hay aumento en la morbilidad neonatal, comparado con un esquema.
5. La sepsis se presentó con una frecuencia significativamente mayor para el Grupo I ($p=0.01$).
6. No hubo diferencias en la escala de Apgar ni en días de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos y Cuidados Intermedios Neonatales.
7. No se encontró diferencia entre ambos grupos en cuanto a la presentación de síndrome de dificultad respiratoria, en días de ventilación, en fase de ventilación, suplementación de oxígeno ni en la presencia de enfermedad pulmonar crónica.
8. Se encontró una menor mortalidad en el grupo de neonatos que recibieron más de un esquema de esteroides antenatales, estadísticamente significativa ($p=0.04$).

Estos datos sugieren que múltiples esquemas de esteroides no deberían ser prescritos rutinariamente en las mujeres con riesgo de parto pretérmino y de lo contrario valorar el riesgo-beneficio para cada caso en particular.

Cuadro1. Comparación de la edad gestacional, ruptura prematura de membranas y variables somatométricas.

Variables	Grupo I (d.e.) n=69	Grupo II (d.e.) n=39	Valor de p *
Edad gestacional en semanas	28 (1.73)	30 (1.34)	0.001*
Ruptura de membranas más de 24 hrs (%)	32 (46)	8 (20)	0.01 **
Peso en g.	1118.5 (302.7)	1196.7 (293.1)	0.195*
Talla en cm.	36.8 (3.5)	37.3 (3.2)	0.511*
Perímetro cefálico en cm.	26.8 (2.6)	27.4 (2.1)	0.371*

* t de student

** Chi 2

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 2. Comparación de la escala de Apgar de ambos grupos.

Variable	Grupo I (%) n=69	Grupo II (%) n=39	Valor de p *
Apgar 0 a 3 al minuto	13 (19%)	5 (13%)	0.59
Apgar 0 a 3 a los 5 minutos	0	0	-----
Apgar 4 a 6 al minuto	21 (30%)	8 (21%)	0.37
Apgar 4 a 6 a los 5 minutos	8 (12%)	3 (8%)	0.75
Apgar 7 a 10 al minuto	35 (50.7%)	26 (66.7%)	0.07
Apgar 7 a 10 a los 5 minutos	61 (88.5%)	36 (92.3%)	0.32

* Chi 2

Cuadro 3. Comparación de los días de estancia, ventilación y surfactante de ambos grupos.

Variable	Grupo I (d.e.) n= 69	Grupo II (d.e.) n= 39	Valor de p*
Días estancia total (promedio)	40.6 (29.7)	46.6 (30)	0.311*
Días estancia UCIN (promedio)	21.3 (21)	18.7 (18.6)	0.556*
Días estancia UCIREN (promedio)	30.8 (12)	33.5 (12.7)	0.324*
Fase I de ventilación (promedio días)	32.7 (25)	33 (24.4)	0.529*
Fase II de ventilación (promedio días)	3.2 (2.8)	2.8 (1.8)	0.402*
Fase III de ventilación (promedio días)	8.2 (12.3)	4.5 (4.1)	0.099*
Surfactante (%)	36 (52%)	17 (44%)	0.51**

Fase I de ventilación= casco cefálico, Fase II= presión positiva al final de la espiración (CPAP), Fase III= ventilación mecánica.

* t de student

** Chi 2

Cuadro 4. Cálculo de riesgos (odds ratio) para Morbilidad neonatal y Mortalidad.

Variable	Grupo I	Grupo II	OR	IC 95%	Valor de p*
Membrana Hialina	42/69	20/39	1.47	0.66, 3.26	0.40
Membrana Hialina GI	11/69	8/39	0.73	0.26, 2.01	0.38
Membrana Hialina G II	10/69	4/39	1.48	0.43, 5.08	0.74
Membrana Hialina G III	14/69	8/39	0.98	0.37, 2.61	0.78
Neumonía	19/69	9/39	1.26	0.50, 3.15	0.77
Hemorragia Intraventricular	15/69	9/39	0.92	0.36, 2.36	0.68
Enterocolitis Necrosante	10/69	4/39	1.48	0.43, 5.08	0.74
Persistencia del conducto arterioso	23/69	13/39	1.0	0.43, 2.30	0.83
Sepsis Neonatal	62/69	27/39	3.93	1.39, 11.09	0.01
Enfermedad Pulmonar crónica	29/69	17/39	0.93	0.42, 2.07	0.71
Aplicación de surfactante	36/69	17/39	1.41	0.64, 3.10	0.51
Microcefalia	26/69	13/39	1.20	0.53, 2.75	0.08
Talla por debajo de Percentil 3	28/69	13/39	1.36	0.60, 3.10	0.58
Osteopenia	12/69	4/39	1.84	0.55, 6.16	0.47
Poligráfico Normal	26/69	26/39	0.47	0.17, 1.28	0.08
Hipotróficos	36/69	20/39	1.0	0.47, 2.27	0.91
Alta con Oxígeno	17/69	9/39	1.08	0.43, 2.74	0.95
Mortalidad	20/69	4/39	3.57	1.12, 11.36	0.04

*Chi 2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antenatal Corticosteroid Therapy of Fetal Maturation. ACOG, Committee Opinión. No. 210. *Obstet Gynecol* 1998;92:1-2.
2. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effects of Corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
3. Effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994;12:1-24.
4. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL y Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1120-3.
5. Gardner MO, Papile LA, Wright LL. Antenatal corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;90:851-3.
6. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:508-15.
7. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy: Effects of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-87.
8. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P: Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: Report of the UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:401-10.
9. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL: Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1996;87:683-91.
10. Ward RM: Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 1994;21:523-42.

11. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL: Predicting low apgar scores of infants weighing less than 1000 gms: The effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1995;85:170-4.
12. Elimian A, Verma U, Canterito J, Shah J, Visintainer P y Tejani N. Effectiveness of Antenatal Steroids in Obstetric Subgroups. *Obstet Gynecol* 1999;93:174-9.
13. Morales WJ, Drebel D, Lazar AJ. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestation with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:591-5.
14. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration alter preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:925-9.
15. Chabra S, Cottrill C, Rayens MK, Cross R, Lipke D y Bruce M. Lymphocyte Subsets in Cord Blood of Preterm Infants: Effect of Antenatal Steroids. *Biol Neonate* 1998;74:200-7.
16. Fauci AS, Dale DC, Balow JE: Glucocorticoid therapy: Mechanism of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84:304-15.
17. Slade JD, Hepburn B: Prednisone-induced alterations of circulating human lymphocyte subsets. *J Lab Clin Med* 1983;101:479-87.
18. Smolders DH, Neuvel J, Schmand B. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome:10-12 year follow-up. *Pediatrics* 1990;86:65-70.
19. Ballard R, Ballard PL: Commentaries: Corticosteroids and respiratory distress syndrome: status 1979. *Pediatrics* 1979;63:163-5.
20. Terrone DA, Smith LGJr, Wolf EJ. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1997;90:819-23.
21. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R y Hendricks S. Multiple vs Single Betamethasone Therapy: Neonatal and Maternal Effects. *J Reprod Med* 1999;44:257-64.
22. Guinn DA, Atkison MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla B y cols. Single vs Weekly Courses of Antenatal Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Delivery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.

23. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy: Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: Long term follow up. *J Pediatr* 1984;104:259-67.
24. MacArthur B, Howie M, Dezoete J. School progress and cognitive development of 6-year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99-105.
25. Esplin M, Fausett M, Smith S. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long term psychomotor development in children with birth weights < 1500 grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:524-529.
26. French N, Hagan R, Evans S. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
27. Shelton SD, Boggess KM, Murtha AP. Repeated Fetal Betamethasone Treatment and Birth Weight and Head Circumference. *Obstet Gynecol* 2001;97:301-4.
28. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
29. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
30. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple Courses of Antenatal Steroids: Risk and Benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7.
31. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
32. Crowley PA. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2000.*
33. Abbasi S, Hirsch D, Davis J. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-9.
34. Romero R, Sibai B, Caritis S: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:764-74.

35. Ghidini A, Salafia CM, Minior VK: Repeatad course of steroids in preterm membrane rupture do not increase the risk of histologic chorioamnioitis. Am J Perinatol 1997;14:309-13.
36. Dirnberger DR, Bradley AY, Gordon MC: Single versus Repeated course antenatal corticosteroids:Outcomes in Singleton and Multiple Gestation Pregnancies. Am J Perinatol 2001;18:267-77.
37. Bullard SR, Donahue Sp, Feman SS. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. J Apos 1999;3:46-52.
38. Cooke R. Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birth weigth infants 1982-1993. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80:115-7.