



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

“CENTRO MEDICO NACIONAL”
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
POSGRADO EN MEDICINA MATERNO FETAL

**“EFECTOS MATERNOS Y FETALES DE LOS GLUCOCORTICOIDES COMO
INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR FETAL”**

NO. DE REGISTRO: 241/2010

PRESENTA

DRA. VERONICA DEL MORAL ESTRADA

ASESOR

DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ.

MÉXICO, D.F. 2010

No. De Registro: 241/2010



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 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.

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Escobedo Aguirre

Profesor Titular del Posgrado en Medicina Materno Fetal

Dr. Tomás de Jesús Mendoza Martínez.

Asesor de Tesis

Dra. Verónica del Moral Estrada

Autora de Tesis

Agradecimientos



A Dios por estar siempre a mi lado, por haber puesto en mi vida, todas las oportunidades y los seres a los que amo. Por haberme dado la oportunidad de continuar con mis aciertos y a pesar de mis errores...

A mis padres Lupita y Antonio, por existir en mi vida y haberme dado todo su apoyo y amor fraterno, gracias a su esfuerzo e impulso...

A mi tía Meche, mi aliada incondicional en todos mis momentos, con gran devoción, por haber sido siempre parte fundamental en mi formación...

A mis hermanos Alonso y Olivia, a mi sobrina Regina, por ser mi ilusión para seguir siempre adelante... con todo mi amor.

En memoria de Ofelia y Juan Manuel, mis estrellas de noche y de día...

Al Dr. Hazael Fuentes por todo su cariño, apoyo y compañía durante este tiempo, por ser parte de la motivación en mi vida.

A mi muy querido amigo Juan Francisco, con quien compartí momentos de alegría y dificultad, y siempre me dió apoyo incondicional, con gran gratitud y cariño.

Al Dr. Fernando Escobedo por darme la oportunidad de formación en este hospital, a quien siempre estaré agradecida y recordaré con admiración y respeto por su tenacidad y disciplina.

Al Dr. Mendoza Martínez, por su gran apoyo durante el curso, quien aportó enseñanzas de vida y humanismo, con gran admiración.

A la Dra. Margarita Camacho, por ser maestra y ejemplo de dedicación y compromiso con su profesión.

A la Dra. Maritza Mendoza, Dra. Emma Cantú, por colaborar incondicionalmente en nuestra formación durante la especialidad.

A mis compañeros y amigos que permanecieron a mi lado en todo momento, especialmente a la Dra. Madaí Farías y Juan Manuel Marzuca.

Gracias por estar ahí, justo en el momento y la ocasión... por haber sido testigos de esta historia.

RESUMEN



La aplicación de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, forma parte de los protocolos de tratamiento en embarazos que se complican por causas maternas o fetales; tiene un efecto claro en las estadísticas que demuestran la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal.

La aplicación de glucocorticoides (dexametasona y betametasona) en mujeres con embarazo de alto riesgo, es práctica cotidiana. Aunque los beneficios sean mayores para el feto, la madre no está exenta de experimentar efectos colaterales por su aplicación. Entre los principales efectos colaterales en la madre se encuentran: elevación transitoria de las cifras de glucosa en sangre, elevación transitoria de cifras de presión arterial, aparición de eritema palmar y facial, así como disminución en la percepción de movimientos fetales y cambios en la interpretación del registro cardiotocográfico.

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal y es responsable de 75% de las muertes neonatales no vinculadas con malformaciones congénitas. Según la OMS, la definición de nacimiento pretérmino es el que ocurre a partir de la semana 20 y hasta la semana 36 y 6 días.

Las principales complicaciones asociadas con la prematurez son: el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, retinopatía y sepsis.

ABSTRACT



The preterm delivery is the most frequent cause of perinatal mortality and morbidity. It is responsible for 75% of neonatal deaths unrelated to congenital malformations. According to the WHO, the definition of preterm birth is one that occurs between 20 and 36.6 weeks. The major complications associated with prematurity are respiratory distress syndrome, interventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, the persistence of patent ductus arteriosus, retinopathy and sepsis. This paper reviews indications, pharmacology and action mechanism of corticosteroids as inductors of fetal pulmonary maturity.

Key words: respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, interventricular hemorrhage, betamethasone and dexamethasone.

INDICE



RESUMEN	1
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	12
OBJETETIVO	13
DISEÑO	14
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	17
ANALISIS Y DISCUSION	23
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25

ANTECEDENTES



El parto pretérmino, es el que ocurre antes de las 37 semanas de gestación; constituye una condición con gran prevalencia y desproporcionada morbimortalidad neonatal. Actualmente aproximadamente del 7 al 10% de los niños nacen antes del término. A pesar de los avances en la tecnología médica, la prevalencia del parto pretérmino en algunos países ha ido en aumento. Esto parece ser secundario a un incremento en las gestaciones múltiples, intervenciones obstétricas, así como la aparición de condiciones mórbidas asociadas o que complican el embarazo (diabetes, estados hipertensivos del embarazo, infección genitourinaria, ruptura prematura de membranas).⁴

Historia de los glucocorticoides antenatales

El efecto de los esteroides en relación con la aceleración de la diferenciación y maduración celular en los diferentes órganos, se conoce desde hace más de 50 años. Liggins, mientras estudiaba el parto en ovejas gestantes, notó que los fetos de estos animales, cuando estaban expuestos a glucocorticoides, parecían viables a una edad gestacional más temprana. A partir de este hallazgo sugirió que los esteroides antenatales, podrían acelerar el desarrollo pulmonar fetal en humanos. Luego realizó el primer estudio randomizado controlado de uso de glucocorticoides en mujeres con riesgo de parto pretérmino, en 1972. En este estudio pionero se encontró que no sólo un curso de glucocorticoides reducía el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, también identificó que se reducía la mortalidad perinatal.

En los siguientes 18 años, numerosos investigadores repitieron el trabajo de Liggins, realizando estudios controlados en mujeres con riesgo de parto pretérmino. La utilización de la terapia antenatal fue introducida a pesar de múltiples cuestionamientos con respecto a la exposición de esteroides, los cuales podrían ser perjudiciales llevando a secuelas como inmunosupresión materna y fetal. Adicionalmente se cuestionó que se podría alterar el desarrollo neuronal y además forzaba la diferenciación celular a expensas de multiplicación celular. Posteriormente el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, emitió una conferencia de consenso, la cual revisó la evidencia y recopiló los riesgos y beneficios de un curso único de glucocorticoides en mujeres con riesgo de parto pretérmino, y concluyeron que éstos llevaban a una disminución en la mortalidad neonatal, síndrome de distrés respiratorio y hemorragia intraventricular. Estos beneficios se extendían sobre un rango de edad gestacional amplio (24- 34 semanas).¹

Desarrollo pulmonar

El desarrollo pulmonar puede ser descrito en cuatro fases: pseudoglandular, canalicular, sacoterminal y fase alveolar.⁴

Fases del desarrollo pulmonar	
Fase	Duración
1.- Pseudoglandular	Período embrionario- 17 semanas
2.-Canalicular	13-25 semanas
3.-Saco terminal	24 semanas- parto
4.-Alveolar	29 semanas-vida postnatal

La fase saco terminal se extiende desde las 24 semanas hasta el parto. Esta etapa está caracterizada por el desarrollo de los sáculos. La fase pseudoglandular comienza en el periodo embrionario y se extiende hasta aproximadamente las 17 semanas. El pulmón comienza con un árbol epitelial. Las ramas se convierten en bronquios y bronquiolos. Para el final de esta fase el número de bronquios y bronquiolos están completos. La parte proximal del árbol está recubierta por epitelio columnar; mientras la distal, parte respiratoria, está recubierta por epitelio cuboidal. El epitelio cuboidal está compuesto de las células alveolares inmaduras (tipo 1) o pseudoneumocitos.

La fase canalicular comprende aproximadamente, de las 13 a las 25 semanas. Esta fase está caracterizada por la canalización o invasión del epitelio cuboidal por capilares y por la formación de las unidades respiratorias funcionales, llamadas acinos. Los túbulos acinares están rodeados internamente por células alveolares tipo 2, las cuales son derivadas de las células alveolares tipo 1. El final de esta etapa está considerado el comienzo de la viabilidad fetal.

Los alvéolos forman parte de la porción terminal del árbol respiratorio; estos son espacios de pared delgada recubiertos por un epitelio plano. Este recubrimiento epitelial está compuesto de células alveolares tipo 1 y 2. Postnatalmente, los sáculos se convierten en conductos alveolares, que darán origen a los alvéolos.

Las células alveolares tipo 2 producen surfactante. La producción comienza antes del nacimiento y está compuesta principalmente por lecitina. El surfactante reduce la superficie de la interfase aire- líquido en el pulmón neonatal y es esencial en la transición al iniciar la respiración. La producción de surfactante se incrementa con la maduración pulmonar.

La fase alveolar comienza aproximadamente a las 29 semanas de gestación y se extiende hasta la vida postnatal que está caracterizada por el desarrollo de alveolos. Se conoce que un tercio de más de los 300 millones de alvéolos del adulto están presentes al nacimiento. Después del parto, los alvéolos aumentan en número,

especialmente durante los primeros dos años de vida postnatal, y luego su formación decrece hasta aproximadamente los ocho años de vida. Posteriormente, los pulmones solo crecen en tamaño.^(1,4)

Farmacología de los glucocorticoides antenatales

El cortisol endógeno es un derivado de su precursor, el colesterol, siguiendo múltiples pasos metabólicos controlados por enzimas. Los glucocorticoides actúan controlando la tasa de producción de varias proteínas, uniéndose con receptores citoplasmáticos, que forman un complejo esteroide-receptor. Este complejo luego se moviliza dentro del núcleo celular y se une al DNA regulando la producción de proteínas específicas.

Los glucocorticoides tienen una amplia variedad de efectos farmacológicos. Estos incluyen efectos directos o indirectos sobre el músculo liso, cardiovascular, renal y sistema nervioso central. Modulan varias vías enzimáticas e intervienen en la respuesta inflamatoria y el sistema inmune. Adicionalmente inhiben la división celular en una variedad de tejidos y participan en la regulación del balance hidroelectrolítico. Otra función la desarrollan en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

La dexametasona y betametasona son los glucocorticoides preferidos para inducción de madurez pulmonar en el periodo antenatal. Existen múltiples razones, por las cuales son preferidos: 1) Cruzan la barrera placentaria en sus formas biológicamente activas. 2) Son débiles en su actividad inmunosupresora y pobre actividad mineralocorticoide. 3) Tienen una duración de acción mayor que el cortisol. La biodisponibilidad de los corticoesteroides al feto es reducida, debido al metabolismo placentario. Las concentraciones en la vena umbilical de betametasona son aproximadamente 25-30% de las concentraciones venosas maternas. Además estos compuestos no permanecen en la circulación fetal por mucho tiempo.^(2,9)

Fisiología

Los neumocitos alveolares tipo 2 sintetizan y secretan el surfactante pulmonar, el cual; mantiene la estabilidad alveolar y la función pulmonar normal. Acelera la maduración pulmonar y promueve la síntesis de proteínas que regulan su desarrollo, además estimula la citodiferenciación en numerosas células, incluyendo los neumocitos tipo 2. También facilita el aclaramiento del líquido pulmonar previamente al parto, disminuye la pérdida de proteínas desde el espacio vascular hacia el espacio aéreo pulmonar. A la fecha, la evidencia experimental, sugiere que la inducción de surfactante en el pulmón fetal, puede ser reversible.³

Riesgos y beneficios del tratamiento único con glucocorticoides antenatales

El beneficio más grande de un tratamiento único de glucocorticoides para los fetos en riesgo de parto pretérmino es la reducción del síndrome de microatelectasias múltiples; así como también aminoran significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular, mortalidad neonatal y la necesidad con terapia de surfactante. En niños expuestos a los glucocorticoides también se encontró que presentaban mejoría en la estabilidad circulatoria, requiriendo menores cantidades de oxígeno y soporte ventilatorio. Estudios de seguimiento en niños que habían participado en estudios

randomizados controlados, donde se les había suministrado un curso único de glucocorticoides, no demostraron ningún efecto adverso a largo plazo. Uno de estos estudios, evaluó a los pacientes hasta los 20 años de edad. No existieron diferencias significativas entre los niños que recibieron un único tratamiento de glucocorticoides al compararlos a aquellos que no lo recibieron, en términos de crecimiento y variables médicas y psicológicas.

La betametasona es un glucocorticoide de depósito que tiene un importante efecto mineralocorticoide e inmunosupresor. Existen varias presentaciones en el mercado, la más prescrita contiene 3 mg de fosfato y 2.61 mg de acetato. El fosfato le confiere su potencia que es aproximadamente cuatro a seis veces mayor que la de la hidrocortisona. El acetato le permite su liberación prolongada por lo que incluso siete días posteriores a su aplicación se encuentran concentraciones séricas adecuadas. Alrededor del 90% se une de manera reversible a proteínas plasmáticas como la albúmina. Se metaboliza en el hígado. Su vida media plasmática es de cinco horas, la biológica es de 36 a 54 horas. Una dosis de 0.6 mg de betametasona equivale a 20 mg de hidrocortisona o 5 mg de prednisona. El acetato de betametasona es lentamente soluble lo que prolonga su vida media, y las sales de fosfato son más solubles y, por tanto, se eliminan más rápido. Alrededor de 1% se excreta diariamente por vía renal.

La dexametasona es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, con poco efecto mineralocorticoide. Una vez en el plasma, el 68% se une a proteínas con vida media de cuatro horas y vida biológica de 36 a 54 horas. La sal fosfato la hace más soluble y favorece su rápida disponibilidad. Al igual que los otros esteroides, la dexametasona se une a receptores de esteroide en el citoplasma celular para ejercer su efecto antiinflamatorio por bloqueo de producción de leucotrienos y prostaglandinas. Su metabolismo es hepático y su excreción es renal. Los dos corticoesteroides tienen estructura química similar, excepto por la existencia de un grupo metilo en la dexametasona.⁹

Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios en el ámbito endocrinológico, neurológico, dermatológico, gastroenterológico, nefrológico e hidroelectrolítico. Los posibles efectos secundarios en la madre son: hiperglucemia, edema agudo de pulmón, susceptibilidad a infección y supresión suprarrenal, eritema facial y palmar, elevación de presión arterial. Los posibles efectos secundarios en el feto son: aumento de la diferenciación celular, involución del timo, infección neonatal, disminución de la división celular, crecimiento fetal, mielinización, y madurez neurológica y respuesta a las células T. Se observan cambios en registro cardiotocográfico, durante su administración. Estos efectos adversos en la madre y el feto se asocian probablemente con dosis repetidas de glucocorticoides.^(2,4,7)

La administración antenatal de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal se basa en el meta-análisis de Crowley con 18 ensayos aleatorios y no aleatorios, publicado en la base de Cochrane.

En 1994 el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, los Institutos Nacionales de Salud y la *Consensus Conference* puntualizaron recomendaciones para la administración de glucocorticoides antenatales.

El esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas, o 6 mg de dexametasona cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoesteroide es de 24 mg. En nuestra experiencia hospitalaria, se realizaron estudios que reportan que 48mg de dexametasona, mejoran el perfil de fosfolípidos en la determinación mediante amniocentesis.

Cabe mencionar que existen algunas situaciones médicas como la existencia de diabetes materna, que retrasa la producción de surfactante pulmonar en el feto; por lo cual en estos casos se debe considerar el uso de esquemas múltiples de inducción de madurez pulmonar, siempre apegándose a las normas que dicta el consenso.⁽¹¹⁾

Contraindicaciones para la administración de glucocorticoides

Las fetales son: malformaciones incompatibles con la vida, parto inminente, corioamnioítis, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida de bienestar fetal, y las maternas son cetoacidosis diabética y eclampsia, entre otras.

Todas las embarazadas con riesgo de parto pretérmino entre las semanas 24 y 34 son aptas para recibir glucocorticoides. No debe modificarse la decisión de la aplicación por la raza, sexo del feto o disponibilidad de surfactante para administración posnatal. Todas las pacientes que reciban tratamiento tocolítico para el trabajo de parto pretérmino también son aptas para recibir glucocorticoides. El tratamiento debe realizarse como se mencionó anteriormente con dexametasona o betametasona 24 mg en 48 horas.

El efecto máximo se observa entre las 48 horas y los siete días después de haber iniciado la administración, pero el tratamiento de menos de 24 horas se relaciona también con disminución de la mortalidad neonatal, del síndrome de dificultad respiratoria y de la hemorragia interventricular.

Por ello, deben administrarse glucocorticoides en todas las pacientes con amenaza de parto pretérmino, excepto cuando el nacimiento sea inminente.

En pacientes con ruptura prematura de membranas, sin signos de corioamnioítis, se recomienda la administración de glucocorticoides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia interventricular.

En embarazos complicados con riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas se aconseja la administración de glucocorticoides, excepto cuando exista una contraindicación materna o la extracción fetal esté indicada por alguna contingencia obstétrica.

No es recomendable la dosis semanal sistemática de glucocorticoides o más de dos esquemas, ya que no ha demostrado tener ventajas, sólo se recomienda el esquema de rescate en pacientes en quienes se sospeche retraso en la madurez pulmonar corroborada por amniocentesis y pruebas de madurez pulmonar, como en el caso de las pacientes diabéticas.^(1,3,5)

Efectos maternos de la aplicación de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal

El embarazo se caracteriza por ocasionar cambios en la actividad, degradación y resistencia a la insulina; es decir, es un estado diabetógeno; por ello, rutinariamente, en toda mujer embarazada se realiza como prueba de tamizaje una carga rápida de glucosa oral con 50 g de glucosa entre las 24 y 28 semanas de gestación, y en aquellas con un resultado mayor o igual a 130 mg/dL en dicha prueba, se programa una curva de tolerancia a la glucosa con 100 g de glucosa oral para diagnosticar diabetes gestacional.

Debido a estos cambios ocasionados por los glucocorticoides sobre el metabolismo de la glucosa ya que en el tercer trimestre del embarazo están incrementados de manera normal los requerimientos de secreción de insulina a la vez que aumenta la resistencia a la misma.

Este efecto es esperado debido a la estimulación de la neoglucogénesis (formación de hidratos de carbono a partir de proteínas y otras sustancias p.ejemplo lípidos); a su vez, se produce disminución de la utilización periférica de glucosa, provocado por resistencia a la insulina.⁹ La potencia diabetógena de los corticoesteroides está relacionada con su estructura química, la dosis y la duración del tratamiento.^(1,4)

Efecto mineralocorticoide

Los glucocorticoides tienen la capacidad de actuar sobre la función renal aumentando la retención de sodio y agua.

La capacidad de los glucocorticoides para retener sodio, así como su efecto sobre el sistema renina-angiotensina, y sobre las prostaglandinas condiciona que se deban emplear con precaución en pacientes con hipertensión arterial siendo recomendable controles periódicos cuando deban utilizarse durante periodos de tiempo prolongados.

El síndrome más frecuente que aparece con el tratamiento de corticoesteroides por su efecto mineralocorticoide es el Cushing iatrógeno que comparte manifestaciones similares al Cushing espontáneo como son la hipertensión, hipokalemia, virilización e hirsutismo. Otras manifestaciones como la pancreatitis, glaucoma, necrosis ósea avascular, hipertensión intracraneal benigna o el depósito de grasa perimedular son de aparición exclusiva en el Cushing iatrogénico.

Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Los glucocorticoides, a dosis elevadas tienen la capacidad de suprimir el eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y por lo tanto la secreción de cortisol, sin embargo no

se afecta la secreción de hormonas mineralocorticoides (aldosterona, andrógenos), por las glándulas suprarrenales.

La supresión puede ser severa con atrofia del sistema, lo que provocaría una insuficiencia suprarrenal y un aumento de riesgo de colapso en situaciones de estrés, trauma, infección, cirugía, etc.

Riesgo cardiovascular

Los glucocorticoides al favorecer la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y el aumento de la presión arterial producen un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por este motivo se recomiendan controles periódicos y si es preciso tratamiento adecuado.

Efectos dermatológicos

Se han descrito reacciones urticariformes (eczemas) tras el empleo de glucocorticoides, son poco frecuentes y pueden ser secundarias a excipientes o aditivos de las diferentes preparaciones más que al fármaco en sí.

Es bien conocido el efecto que tiene la aplicación de glucocorticoides sobre la respuesta inflamatoria. Provoca linfopenia, disminución de la respuesta inmune, especialmente supresión de la actividad de los linfocitos T.

La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides se produce sea cual sea su causa, infecciosa, física o inmunológica. Inhiben tanto las manifestaciones inmediatas (rubor, dolor etc.) como las tardías (cicatrización, proliferación celular). En los vasos inhiben la vasodilatación, trasudación, edema y el depósito de fibrina.

Todas estas acciones hacen que los pacientes tratados con glucocorticoides tengan predisposición a padecer procesos infecciosos intercurrentes.

Otro de los procesos que suelen aparecer con cierta frecuencia son las infecciones micóticas ^(1,9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



El uso de glucocorticoides, como inductores de madurez pulmonar, se relaciona con efectos colaterales maternos y fetales como hiperglucemia, hipertensión, eritema facial y palmar, disminución de movimientos fetales, cambios en el registro cardiotocográfico.

JUSTIFICACION



La aplicación de glucocorticoides (dexametasona y betametasona) en mujeres con embarazo de alto riesgo, es práctica cotidiana. Aunque los beneficios sean mayores para el feto, la madre no está exenta de experimentar efectos colaterales por uso aplicación.

Es de suma importancia, conocer los principales efectos que se presentan en la madre, principalmente los efectos colaterales que se presentan usando dexametasona y betametasona.

OBJETIVOS



Objetivo general:

Determinar cuáles son los efectos colaterales más frecuentes que se presentan con el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal.

Objetivo específico:

Determinar cuáles son los efectos colaterales más frecuentes que se presentan con el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal en las pacientes del servicio de Medicina materno fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo comprendido de marzo 2010-agosto 2010.

DISEÑO



Se estudiaron a todas las pacientes a las que se les administró betametasona y dexametasona como inductores de madurez pulmonar en el servicio de medicina materno fetal de marzo 2010-agosto 2010. Debido a que en nuestro servicio se da seguimiento a embarazos de alto riesgo, con alta probabilidad de nacimientos pretérmino, la mayoría de nuestras pacientes fueron candidatas a aplicación de dexametasona o betametasona como inductores de madurez pulmonar fetal.

Definición de las unidades de observación

Hiperglucemia: Durante las 1as. 48hs de su administración

Eritema facial y palmar

Movimientos fetales

Cambios en los parámetros de interpretación del registro cardiotocográfico trans-esquema.

Hipertensión materna trans-esquema.

Definición del grupo control

Pacientes que recibieron esquema de inductores de madurez pulmonar sin factor de retraso en la producción de surfactante.

Criterios de inclusión

Pacientes derechohabientes del instituto tratadas en el servicio de medicina materno fetal del Centro Médico “ 20 de noviembre”, a las que se les administró betametasona o dexametasona como inductor de madurez pulmonar fetal con y sin factor de retraso en la producción de surfactante.

Criterios de exclusión

Pacientes que no aceptaron la administración de esteroides como inductor de madurez pulmonar.

Criterios de eliminación

Reacciones adversas graves con la administración de glucocorticoides, que ameritaron suspensión del medicamento. Pacientes en quienes no se pudo observar de manera completa los efectos de los glucocorticoides, por presentar urgencia en interrupción del embarazo.

Definición de variables y unidades de medida

Hiperglucemia materna: Determinación de glucemia pre y postprandial de 2hs, a las 02 y 06 am. (mayor a 120 mg/dl).

Presencia o ausencia de eritema facial y palmar

Número de movimientos fetales durante el día (monitorizadas en hoja especial por la paciente)

Cambios en la interpretación del registro cardiotocográfico durante la aplicación de glucocorticoides (parámetros de interpretación del servicio).

Elevación de presión arterial: Se monitorizó la tensión arterial cada 8hs, durante el tiempo que duró la administración de glucocorticoide (dexametasona o betametasona), verificando cambios respecto a los niveles basales.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó la recolección de datos directamente del expediente clínico. Las pacientes a las cuales se les aplicó glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, se les realizó seguimiento diario, en hoja de enfermería donde se anotaron glucometrías, tensión arterial, así como eventos relacionados a la administración de medicamentos: por ejemplo eritema facial y/o palmar. Así también se les realizó registro cardiotocográfico, donde se monitorizó la frecuencia cardíaca fetal y movimientos fetales entre otros. Todos estos datos se registraron directamente en el expediente clínico. Se asignó aleatoriamente la administración del inductor, de acuerdo a la disponibilidad hospitalaria del medicamento.

Se trata de un estudio de cohorte.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete SPSS 16.0, se reportaron medidas de tendencia central al asumir que las variables tengan una distribución normal, se calculó la prevalencia de efectos colaterales.

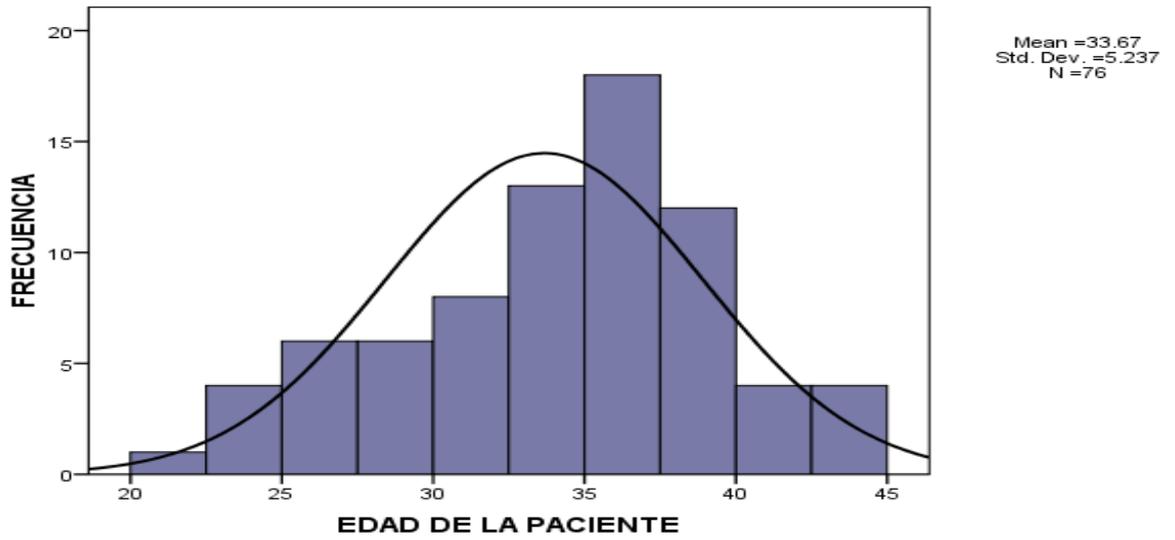
Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS



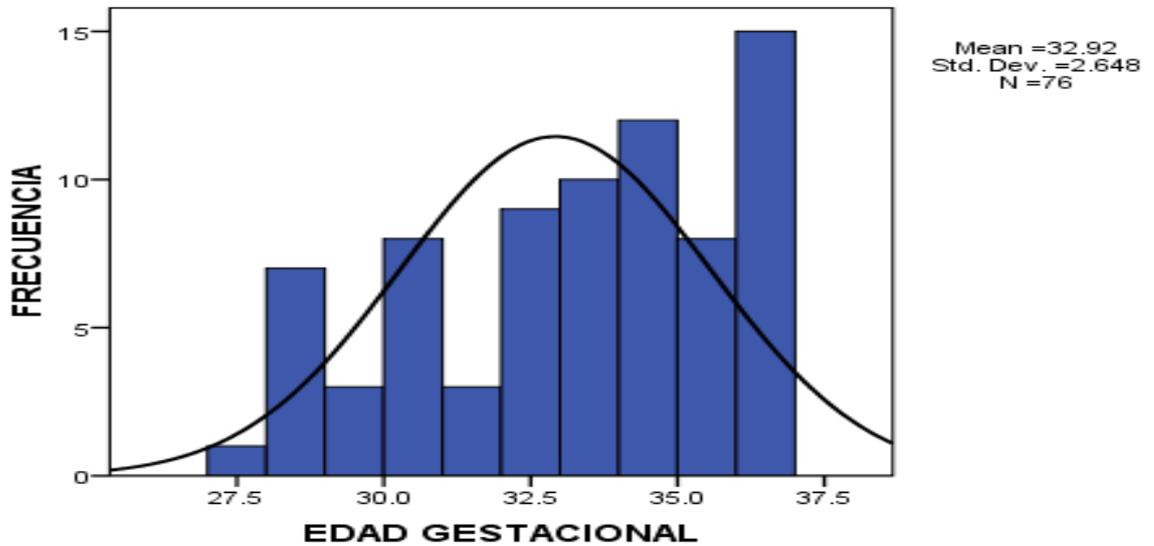
Se ingresaron un total de 76 pacientes, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión, la edad promedio al momento del estudio fue 33.6 años (+- 5.2) (Gráfica 1), la edad gestacional promedio al momento de la aplicación del esquema de inductores de madurez pulmonar fue de 32 semanas de gestación (2.6)(Gráfica 2). Se dividieron las pacientes en dos grupos dependiendo del inductor utilizado, el grupo 1 fue con dexametasona con 61 pacientes y el grupo 2 con betametasona con 15 pacientes.

DISTRIBUCION DE LA EDAD EN LAS PACIENTES



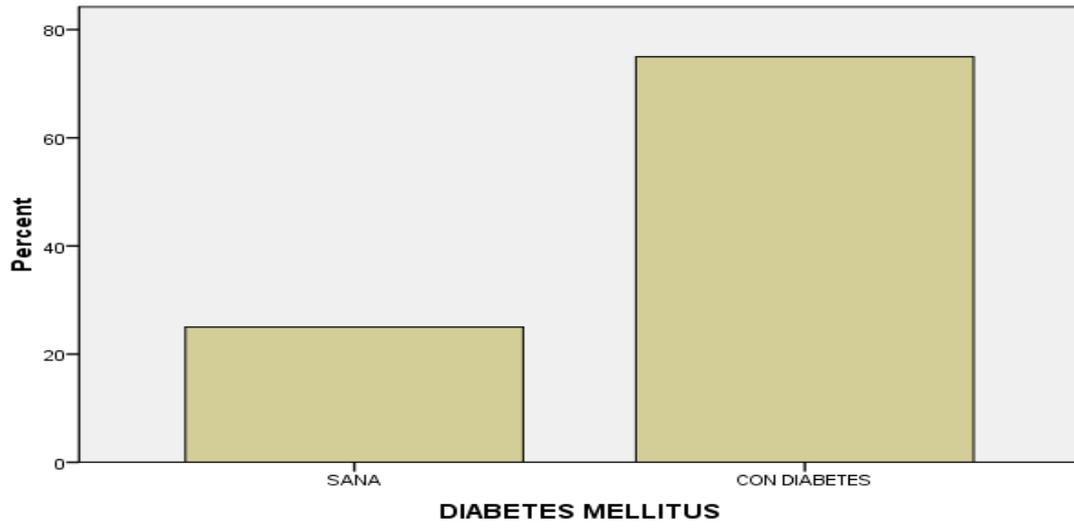
GRAFICA 1

DISTRIBUCION DE LA EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL ESUEMA DE INDUCTORES



GRAFICA 2

DIABETES MELLITUS



Gráfica 3

Para determinar el efecto de un esquema de esteroides como inductor de madurez pulmonar en la cifra de glucosa de las pacientes, se tomaron glucometrías pre y postprandiales durante el día de aplicación del esquema y los dos días siguientes; en la tabla 1, se reportan los promedios de las glucometrías obtenidas durante los 3 días.

Descripción Estadística

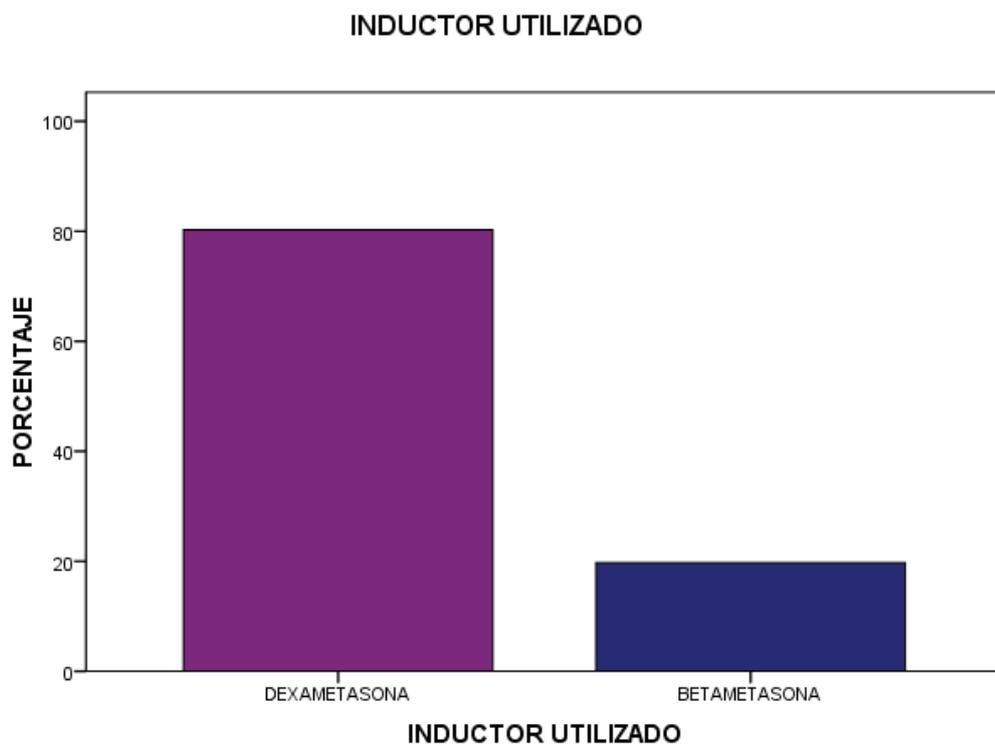
	N	Mediana	Desv. Std
EDAD DE LA PACIENTE	76	33.67	5.237
EDAD GESTACIONAL	76	32.920	2.6478
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1 ER DIA DESAYUNO	76	91.83	22.701
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1 ER DIA DESAYUNO	76	105.22	35.497
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1ER DIA COMIDA	76	93.42	27.512
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1 ER DIA COMIDA	76	106.20	30.235
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1 ER DIA CENA	76	97.72	27.636
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1ER DIA CENA	76	124.33	35.627
GLUCOMETRIA 1 ER DIA 02 AM	76	117.79	36.119
GLUCOMETRIA 1 ER DIA 06 AM	76	108.29	35.616
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA DESAYUNO	76	110.42	29.007
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA DESAYUNO	76	132.36	40.080
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA COMIDA	76	117.47	34.483
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA COMIDA	76	126.67	32.561
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA CENA	76	114.78	39.605
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA CENA	76	140.91	39.056
GLUCOMETRIA 2o DIA 02 AM	76	130.30	37.409
GLUCOMETRIA 2o DIA 06 AM	76	118.05	36.963
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3ER DIA DESAYUNO	76	107.58	21.254
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3ER DIA DESAYUNO	76	133.63	35.002
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3ER DIA COMIDA	76	117.14	33.336
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3 ER DIA COMIDA	76	129.29	34.244
GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3 ER DIA CENA	76	114.20	32.913
GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3 ER DIA CENA	76	131.75	34.969
GLUCOMETRIA 3 ER DIA 02 AM	76	116.08	24.251
GLUCOMETRIA 3 ER DIA 06 AM	76	103.17	30.924

Tabla 1

El efecto del medicamento en la percepción de los movimientos fetales por parte de la paciente, consistió en documentar mediante hoja especial de movimientos fetales, si había existido algún cambio en el número de los movimientos que presentó el feto durante los 3 días, que duró la administración del medicamento; 72 pacientes (94%) percibieron una disminución en el número de movimientos fetales durante el día, y solo 4 (6%) los percibió de la forma habitual.

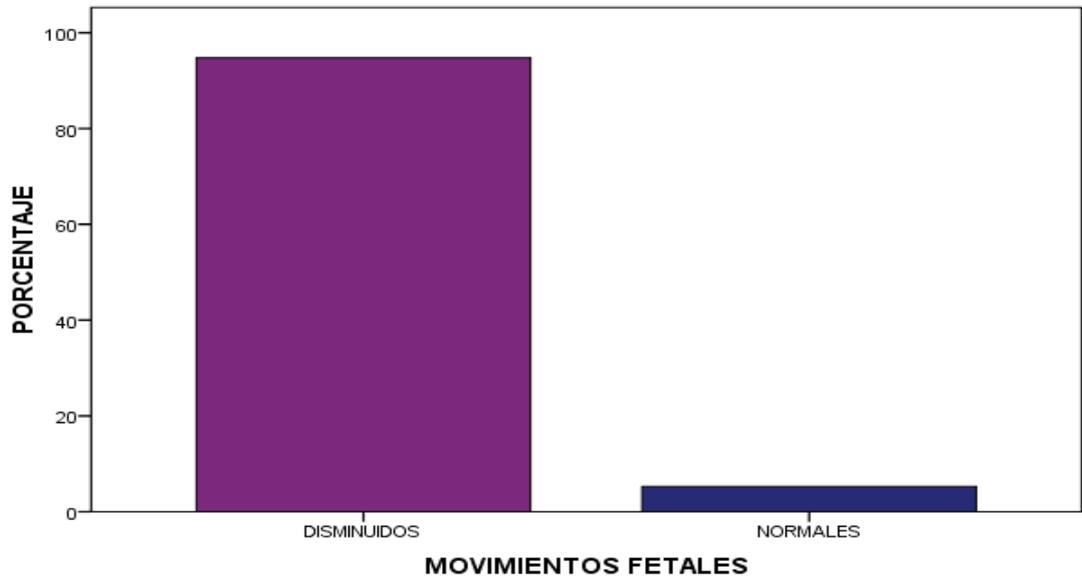
El eritema facial o palmar, como efecto adverso de la aplicación de esteroide se presentó en 71 pacientes (93%) y estuvo ausente en 5 (7%).

Se realizó un registro cardiotocográfico para verificar el efecto sobre la prueba sin estrés y su resultado, de las 76 pacientes 66 (86%) no se presentaron cambios ya que la prueba sin estrés fue reactiva, y en 10, resultó no reactiva (14%).



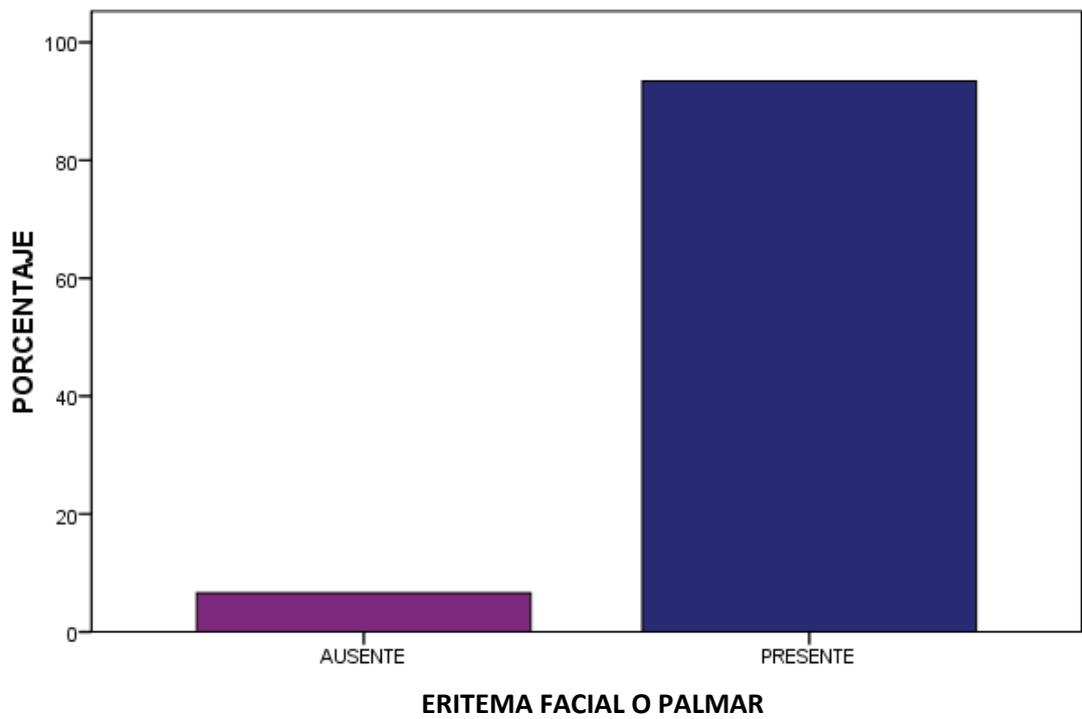
Gráfica 4

MOVIMIENTOS FETALES



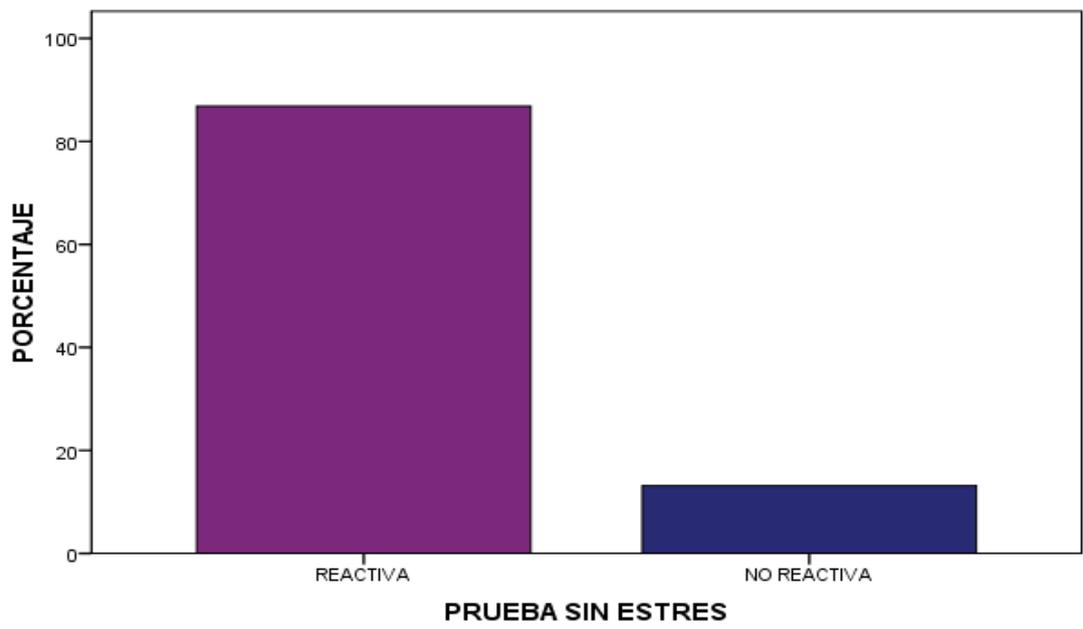
Gráfica 5

ERITEMA FACIAL O MALAR



Gráfica 6

PRUEBA SIN ESTRES



Gráfica 7

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se ingresaron un total de 76 pacientes; se realizó una prueba no paramétrica de Kolmogorov Smirnov para determinar si los resultados de glucometría en los diferentes momentos mostraban una distribución normal, con valores de p , mayores de 0.05, por lo que se decidió utilizar la prueba de t pareada para determinar el efecto de un esquema de inductores de madurez pulmonar en la cifra de glucosa, se parearon los resultados obtenidos entre el primero y segundo día del esquema, así mismo se parearon los resultados entre el primero y tercer día.

Cuando comparamos los resultados de las glucometrías entre el primero y segundo día, se encontró que en el desayuno existía un incremento promedio en la cifra preprandial de 18.5 mg/dl (12.5-24.5 p 0.0001), el efecto en la cifra postprandial fue de 27 mg (17.7-36.4 p 0.0001), cuando se comparó el efecto con el 3er día, no hubo incremento en las cifras de glucosa con respecto a las obtenidas el día 2. El efecto en las cifras obtenidas en la comida, encontramos que el incremento en las cifras preprandiales fue de 24 mg en promedio (17 – 31 p 0.0001), y en la determinación postprandial fue de 20 mg (9 -24.5 p 0.0001), durante la cena se mostró un incremento en las cifras preprandiales de 17 mg (9-24.5 p 0.0001), y en las cifras postprandiales fue de 16.5 mg (7 – 25.6 p 0.0001).

Como podemos observar el efecto real de un esquema de esteroides en la modificación de la glucosa, se presenta dentro de los primeras 24 a 48 horas posterior a la aplicación del esquema, con un efecto mayor en las cifras postprandiales; cuando se compararon los resultados obtenidos durante el tercer día, estos no tuvieron variación, con los obtenidos durante el segundo día, por lo que el incremento en las cifras de glucosa se mantiene hasta las 72 horas de aplicado el medicamento sin incrementar el riesgo de hiperglicemia, con respecto al segundo día de la aplicación.

La administración de un esquema de inductores de madurez pulmonar, disminuye la percepción de los movimientos fetales en un 94% de las pacientes (Chi2 p 0.0001), sin embargo no modifica el resultado de la prueba sin estrés, ya que en un 86%, esta resultó reactiva indicativa de bienestar fetal (Chi2 p 0.0001).

La aparición de eritema palmar o facial en las pacientes a las cuales se les aplica un esquema de inductores es efecto propio del medicamento en un 93% (chi2 p 0.0001).

CONCLUSIONES



El incremento en las cifras de glucosa que se presenta posterior a la administración de un esquema de inductores de madurez pulmonar con esteroides aparece a las 24 hrs, y se mantiene por 72 horas.

Los esteroides tienen un mayor efecto de incremento en la cifra de glucosa postprandial en relación a la preprandial, por lo que se asemeja al efecto que se presenta en las pacientes con resistencia a la insulina.

La aplicación del esquema de inductores, si disminuye la percepción de los movimientos fetales por parte de la paciente, sin embargo no interfiere en la reactividad fetal, al realizar un registro cardiotocográfico, el cual debe estar indicado a toda paciente a quien se le aplicará el esquema.

Los esteroides producen como efecto adverso cambios cutáneos, caracterizados por eritema facial y palmar, que no requiere tratamiento médico.

Este trabajo se debe continuar con la vigilancia clínica y de laboratorio de los fetos expuestos a glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar, como son susceptibilidad a infecciones en el cunero, alteración de hormonas suprarrenales, cambios hematológicos, alteraciones del crecimiento y desarrollo, etc.

BIBLIOGRAFIA



- 1.-Cabero R, Saldívar D. Obstetricia y Medicina Materno-Fetal.1ª.ed. Madrid España, Panamericana, 2007.
- 2.-Gratacós E, Gómez R. Medicina Fetal.1ª. ed. Madrid España, Panamericana, 2007.
- 3.-Karchmer S. Obstetricia y Medicina Perinatal.COMEGO. México, 2006.
- 4.-Cabero R. Parto Pretérmino. 1ª.ed. Madrid España. Panamericana 2004.
- 5.-Rosas A, Mendoza M. Efecto de Inductores de madurez pulmonar fetal. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2008;13(4):181-5.
- 6.- Moore. Embriología Humana. 3ª. Ed. Mc GrawHill . Argentina. 1991.
- 7.-Creasy RK. Preterm Labor and Delivery. Maternal fetal medicine:Principles and Practice. 9a. ed. Philadelphia. 2004.
- 8.-Block MF, Kling OR. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. Obstet Gynecol 1997; 50:186-90.
- 9.-Goodman LS, Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 20ª ed. Madrid España. Panamericana. 2000.
- 10.-Collaborative Group on antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal steroid administration on prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 2001; 141:276-87.
- 11.-Lowenberg F, Escobedo A. Valor pronóstico del perfil pulmonar en el líquido amniótico. C.M.N."20 de Noviembre". ISSSTE.