

11217  
18  
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**EFICACIA DE LA ADMINISTRACION  
PRENATAL DE ESTEROIDES:  
PROPUESTA DE UN PROTOCOLO EN LA  
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

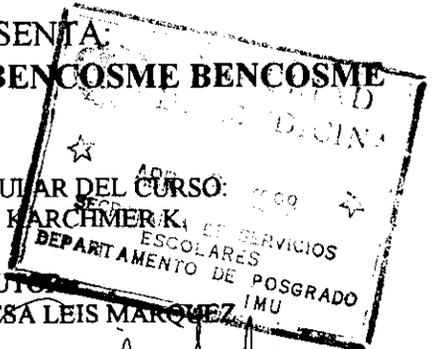
*Castelazo*  
**DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

*[Signature]*  
**DR. SAMUEL KARCHMER**  
PROFESOR TITULAR

PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN:  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:  
**ASCANIO RAFAEL BENCOSME BENCOSME**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
**DR. SAMUEL KARCHMER**  
TUTOR  
**DRA. MA. TERESA LEIS MARQUEZ**



MEXICO, D.F.

1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

*[Signature]*  
26/667



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.

**A MI ESPOSA:**

Por su innegable e incondicional  
apoyo y amor.

**A MI HIJA:**

Por el poco tiempo que le dedico  
debido a mi profesión.

**A MIS PADRES Y HERMANOS.**

**A MIS SUEGROS.**

**A:**

Don Máximo Grullón E.  
Don Alejandro Grullón E.  
Doña Angela Del Castillo.

A quienes por su deseo de  
ayudarme, he logrado alcanzar  
esta meta tan anhelada.

**AL SEÑOR DIOS:**

Porque siempre ha estado a mi  
lado.

## INDICE

INTRODUCCION	1
I. Aspectos básicos sobre maduración pulmonar fetal.	1
II.- Diagnóstico prenatal de madurez pulmonar.	17
III.- Rol del surfactante pulmonar en la enfermedad neonatal.	23
IV. Efectos de los esteroides sobre la maduración pulmonar fetal.	25
V. Experiencia clínica con el uso de esteroides.	29
VI. Recomendaciones del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América sobre el uso de los esteroides en la Inducción de la madurez pulmonar fetal.	34
DESARROLLO DE LA INVESTIGACION PROPUESTA	43
I.- Planteamiento del problema.	43
II. Objetivos.	48
III. Hipótesis	49
IV. Metodología.	51
V.- Método de muestreo y cálculo de muestra.	55
VI.- Intervención.	57
VII.- Monitorización.	58
VIII.- Realización de datos.	59
IX.- Prueba piloto.	60
X.- Plan de análisis.	61
XI.- Anexos.	63
XII.- Bibliografía.	64

# INTRODUCCION

## I-ASPECTOS BASICOS SOBRE MADURACION PULMONAR FETAL:

### 1.- Desarrollo anatómico del pulmón: <sup>1</sup>

Para su adaptación a la vida extrauterina el recién nacido necesita al momento de su nacimiento de:

- Un desarrollo anatómico normal de vías, espacios aéreos y vasos sanguíneos pulmonares.
- Una adecuada estabilización alveolar proporcionada por la presencia de surfactante pulmonar para el establecimiento del volúmen residual funcional.
- La capacidad para establecer una ventilación y perfusión pulmonar que aseguren una adecuada sinergia aéreo-sanguínea.

Embriológicamente, las células del epitelio de las vías y espacios aéreos se originan del endodermo que forma el piso del intestino faríngeo. Aproximadamente entre los 22-26 días después de la fecundación, aparece un brote de células en el endodermo de la pared ventral del intestino anterior, que invade el mesénquima circundante. A los 26-28 días este brote se bifurca, en sentido caudal, dando origen cada una de las ramificaciones sucesivas de las vías y espacios aéreos de cada pulmón<sup>1</sup>.

Durante su desarrollo, el tejido pulmonar fetal pasa sucesivamente por tres etapas: pseudoglandular (glandular), canalicular y de sacos terminales (alveolar). (ver tabla 1)

La secuencia temporal que se ha establecido es la siguiente: las células epiteliales del brote endodérmico invaden el mesénquima, a partir de los 34-40 días (5-6 semanas). La apariencia de estas células es similar a la de otras glándulas del organismo, estando separadas del mesénquima por una membrana basal. Estas estructuras son las que representan el árbol tráqueobronquial primitivo, el cual se ramifica en sentido caudal, por influencia del mesénquima. En esta etapa las células son cilíndricas<sup>1</sup>.

Hacia las semanas 16-17, las células de las ramificaciones más distales son cúbicas, coincidiendo con la finalización del desarrollo de las vías de conducción y el inicio de la fase canalicular. En la fase canalicular aparecen los primeros brotes que van a dar origen a los bronquiolos respiratorios.

Hacia las semanas 24-26 (fin del período canalicular), es posible observar áreas de contacto entre capilares y bronquiolos respiratorios, y discriminar entre los diferentes tipos de células del futuro epitelio alveolar, neumocitos tipo I y II. También es en este período donde aparecen los sacos terminales<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Distintos estadios del desarrollo pulmonar intrauterino.<sup>2</sup>**

Dubreuil, Locaste, Raymond	Loosli, Potter	Boyden
Glandular: Hasta los 6 meses	Glandular: 5 semanas - 4 meses	Seudoglandular: 5 - 17 semanas.
Canalicular: 7 meses-nacimiento.	Canalicular: 4-6 mrdrd	Canalicular: 13-25 semanas
Alveolar: Postnatal	Alveolar 6 meses-nacimiento	Saco terminal: 24 semanas -

Desde el punto de vista morfológico, el pulmón alcanza una estructura apta para la función respiratoria, hacia los 6 meses de edad. Es decir, el intercambio gaseoso puede establecerse de forma activa al finalizar el estadio canalicular<sup>2</sup>.

Alrededor de las semanas 28-29, la mayoría de estos sacos terminales poseen un epitelio muy adelgazado y están en contacto con capilares sanguíneos que, de producirse el nacimiento, pueden permitir un intercambio gaseoso aceptable: este es el inicio de la etapa viable.

## **2.- El Surfactante Pulmonar Fetal:**

En los mamíferos superiores, la necesidad de transportar grandes cantidades de gas requiere de un pulmón que provee una interface aire-líquido con una superficie de área muy extensa. Esta área requerida (alrededor de unos 70 m<sup>2</sup>) es alcanzada por el gran número de alveolos (300,000,000). Cada alveolo debe proveer una fina membrana que no impida el transporte de gas. En adición, la membrana alveolar debe ser capaz de defenderse, ella misma, contra insultos de diversos agentes (químicos hasta bacterias), limpiarse ella misma, y resistir a la trasudación de agua y otros componentes de la sangre. Todas estas funciones son asistidas por la presencia de material de superficie activo en la superficie alveolar. Este material ha sido llamado por su naturaleza química compleja "el sistema surfactante pulmonar"<sup>3</sup>.

Las primeras descripciones de la composición de esta capa de líquido alveolar se hicieron en los años 1940-1950<sup>4</sup>. Entonces se hizo aparente que se encontraba presente un agente que prevenía el colapso total de los alveolos pulmonares a la espiración. Subsecuentemente, se encontró que la ausencia de este agente surfactante pulmonar, tenía como consecuencia disfunción

pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria<sup>4</sup>.

La deficiencia en cantidad y/o calidad del complejo surfactante determina alteraciones mecánicas pulmonares. Estas, en forma sintética son: <sup>1</sup>

- Mayores fuerzas de retracción pulmonar con aumento del trabajo ventilatorio.
- Tendencia al colapso alveolar al final de la espiración por la elevada tensión superficial a nivel bronquiolo-alveolar, determinando la disminución del volumen residual funcional y atelectasias.
- Aumento de las presiones negativas transpleuropulmonares, congestión vascular pulmonar y edema por alteración de la barrera hemato-aérea.

Estas características se observan en el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido pretérmino, donde el pulmón inmaduro aún no posee surfactante en cantidad y calidad adecuadas.

### **3.- Componentes del Surfactante Pulmonar Fetal:**

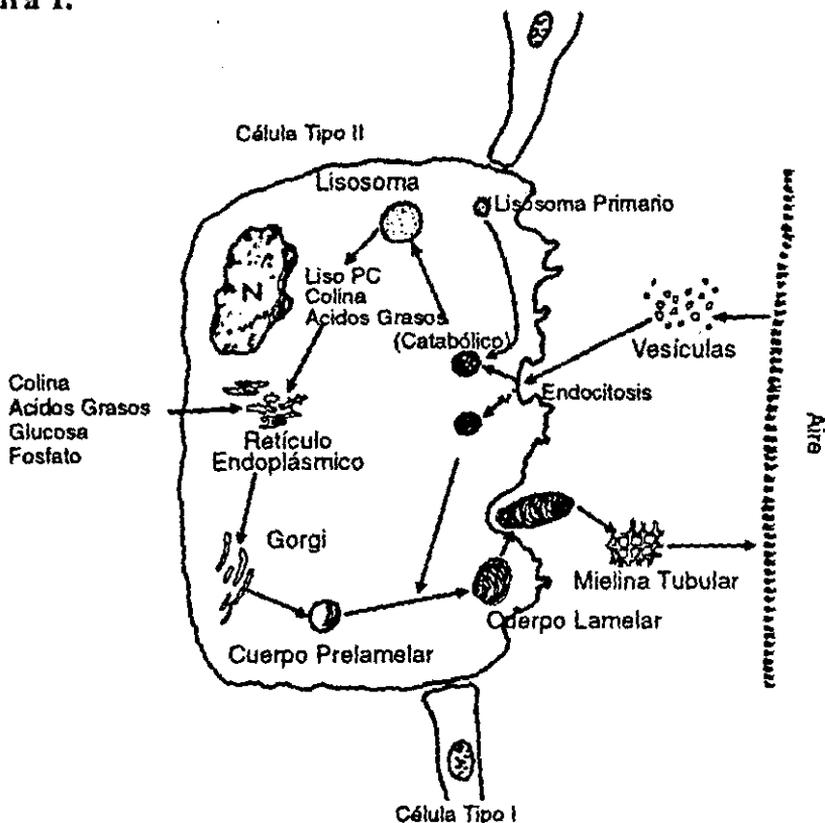
El surfactante pulmonar fué aislado del pulmón bovino por Klaus, Clements y Havel en 1961<sup>2</sup>. Klaus, Clements y Havel fueron los primeros en demostrar el contenido lipídico y proteico del surfactante<sup>3</sup>. El surfactante pulmonar es un complejo de sustancias producidas a nivel pulmonar con capacidad de modificar las propiedades mecánicas del órgano, posibilitando la función de hematosis del pulmón<sup>1</sup>. Este complejo está integrado por un 80% de glicerofosfolípidos, un 10% de colesterol, y 10% de proteínas<sup>5</sup>.

Dentro de la porción lipídica, los fosfolípidos son los predominantes (85%). Los mayores componentes de la fracción fosfolipídica son: lecitina (fosfatidilcolina), fosfatidilglicerol y otros fosfolípidos menores, sobre todo especies moleculares disaturadas<sup>1</sup>. La composición fosfolipídica del

surfactante cambia durante el desarrollo tardío, de un surfactante caracterizado por menos fosfatidilcolina saturada, más fosfatidilinositol y ausencia de fosfatidilglicerol, a un surfactante característico del pulmón adulto; el cual es enriquecido con dipalmitoilfosfatidilcolina y fosfatidilglicerol<sup>6</sup>.

Cuatro proteínas específicas han sido descritas como componentes del surfactante, y han sido denominadas: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D<sup>6</sup>. La mayor de ellas es la SP-A., que se une fuertemente a los glicerofosfolípidos, actuando

Figura 1.



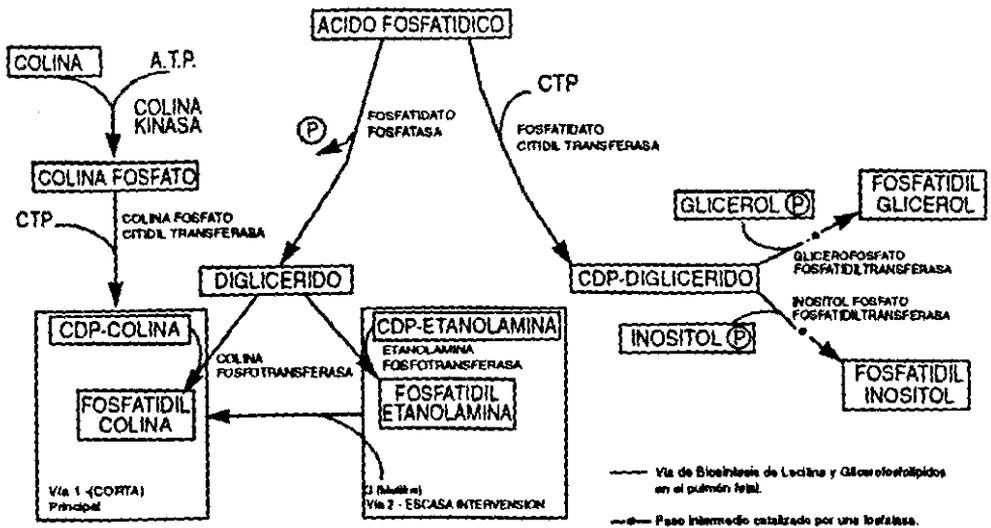
Tomado de: Ikegami M, Jobe AH  
 Seminars in Perinatology, 1993; 17: 223-40

en presencia de calcio y SP-B para promover la transformación estructural de los cuerpos lamelares a mielina tubular<sup>5</sup>. La SP-A también actúa, en forma conjunta y dependiente del calcio, junto a las proteínas SP-B y SP-C, promoviendo la rápida formación de la capa de fosfolípidos, y facilitar, de esta forma, la reducción en la tensión de la superficie alveolar.

El surfactante es sintetizado exclusivamente en las células alveolares tipo II y es posteriormente almacenado en organelos citoplasmáticos llamados "cuerpos lamelares". Cuando es secretado hacia los alveolos, éstos sufren una transformación estructural para formar mielina tubular, una especie de malla que sirve como precursor a la superficie monocapa de lípidos y proteínas en la interface alveolar aire-líquido (ver figura 1). También se ha sugerido la intervención de la SP-A en la endocitosis y reutilización de los componentes del surfactante secretado, lo que tendría lugar por medio de la unión a receptores específicos de alta afinidad en la superficie apical de los neumocitos tipo II. El surfactante secretado también posee función bactericida para la facilitación de la muerte de bacterias a través de su unión a los macrófagos alveolares, activándolos<sup>5</sup>, en otras palabras, esta proteína regula la secreción fosfolípídica y su reutilización, así como incrementa las defensas del pulmón del huésped<sup>6</sup>.

Las proteínas SP-B y SP-C incrementan marcadamente las propiedades de disminución de tensión de superficie de los glicerofosfolípidos. Ambas promueven la adsorción de fosfolípidos a la interface de aire-líquido, produciendo una rápida reducción en la superficie de tensión. La SP-B posee una mayor capacidad de reducción de tensión que la SP-C, sugiriendo que la SP-B es más eficiente que la SP-C en expulsar fuera de la superficie monocapa a los fosfolípidos no saturados<sup>5</sup>.

**Figura 2.**



Tomado de: Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981, OPS, OMS.

Existe evidencia de que la SP-D puede funcionar en los mecanismos de defensa del pulmón, por medio de una interacción con la *E. coli*, de una manera dependiente de calcio, causando aglutinación de la bacteria<sup>5</sup>.

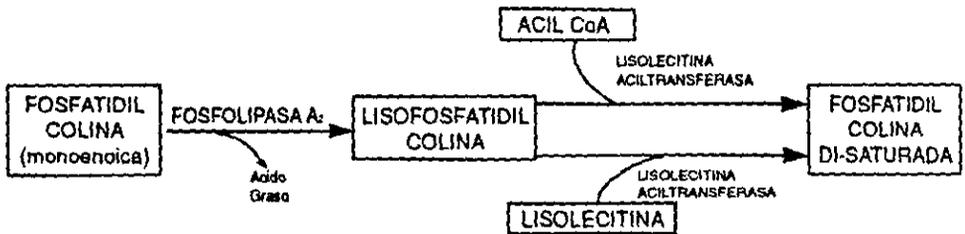
#### 4.- Desarrollo Bioquímico del Surfactante Pulmonar:

El pulmón fetal se considera "maduro" desde el punto de vista bioquímico cuando ha adquirido la capacidad de sintetizar y secretar hacia la luz bronquio-alveolar los componentes del "complejo" surfactante en calidad y cantidad adecuada. El proceso de "maduración" bioquímica del pulmón fetal es el conjunto de cambios metabólicos que conducen a adquirir dicha capacidad. Estos cambios ocurren durante las últimas ocho semanas de la gestación e implican modificaciones en la actividad de las enzimas

responsables de la biosíntesis de los distintos componentes, así como en la disponibilidad de los sustratos precursores<sup>1</sup>.

El intermediario clave para la síntesis de la lecitina (fosfatidilcolina) y del fosfatidilglicerol (FG) es el ácido fosfatídico, con la liberación de un diglicérido, producto de la hidrólisis del éster fosfato del mismo, por la acción catalizadora de la enzima fosfatidato-fosfatasa. Este precursor puede formar parte de la fosfatidilcolina (FC) o de FG y fosfatidilinositol (FI) siendo estos destinos catalizados por enzimas específicas<sup>1</sup> (Ver figura 2).

**Figura 3.**



Tomado de: Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981, OPS, OMS.

La formación de FC a partir del diglicérido liberado del ácido fosfatídico, puede seguir:

- Una vía corta<sup>1</sup>, o vía de síntesis de la fosfocolintransferasa<sup>2,7</sup> o vía 1<sup>2,7</sup>, que consiste en la combinación del diglicérido con la colina.
- Una vía larga<sup>1</sup>, o vía de la metiltransferasa<sup>2,7</sup>, o vía 2<sup>3,7</sup>, en la cual el diglicérido se reúne con la etanolamina originando la fosfatidiletanolamina (FE), que por tres metilaciones sucesivas se transforma en FC<sup>1</sup>. (ver figura 2)

Cronológicamente, la primera vía en aparecer es la de la metiltransferasa o vía larga<sup>1,2</sup>. Esta vía, se detecta en el pulmón humano a partir de las 22-24 semanas de gestación, y continúa aumentando su actividad hasta el momento del nacimiento e incluso después, pero no es lo más importante desde el punto de vista cuantitativo. Tampoco lo es desde el punto de vista funcional, pues aunque sus propiedades tensioactivas sean evidentes, su síntesis se comprometerá en condiciones fisiológicas desfavorables. Cualquier tipo de estrés que ocasione una acidosis, como la hipoxia y la hipotermia, inhibirá la metilación de la fosfatidiletanolamina y la síntesis de lecitina (FC) a través de la vía de la metiltransferasa se afectará de manera importante. En el recién nacido prematuro, la acidosis debida a las causas anteriormente mencionadas es muy frecuente, y por lo tanto la presencia de este tipo de lecitina (FC) en el surfactante no será una protección eficaz frente al síndrome de distress respiratorio<sup>7</sup>.

En el pulmón fetal la vía metabólica de producción predominante es la corta. Sin embargo, la FC formada por esta vía es monosaturada, y tiene menos poder tensoactivo que las disaturadas. Por esta razón es necesaria su transformación a FC disaturada, lo cual se logra por medio de mecanismos

enzimáticos en el pulmón fetal, que incluyen una etapa de deacilación y otra de reacilación' (Figura 3).

La lecitina (FC) originada por la vía de la fosfocolintransferasa o vía corta, es detectada en el pulmón humano a partir de las 34-35 semanas de gestación aproximadamente<sup>2</sup>. Es considerada por Gluck el 90% de la lecitina total en el surfactante del pulmón adulto. Su síntesis no se afecta en estados de profunda y prolongada acidosis, pero, dado lo tardío de su aparición, puede faltar en el prematuro, lo que explica la inestabilidad alveolar de este último, y la frecuencia con que se presenta el síndrome de distress respiratorio y de membrana hialina<sup>2</sup>.

Para el FG y el FI la vía de biosíntesis (Fig 2) incluye la combinación del CDP diglicérido proveniente del ácido fosfatídico con el glicerol fosfato o con el inositol fosfato, originando fosfatidilglicerol fosfato o fosfatidilinositol fosfato, quienes bajo la acción de una fosfatasa originan FG y FI respectivamente.

Hacia el final de la gestación, la actividad de la vía de incorporación de la colina (vía corta) que conduce a la formación de FC, aumenta progresivamente desde la semana 34 de gestación hasta el término. Junto con ella aumenta la síntesis de FI. Un poco después se eleva la actividad de las vías de deacilación-reacilación lo cual conduce a la aparición de lecitinas disaturadas. Casi simultáneamente hay una inversión en la biosíntesis del FI y FG. El FI disminuye mientras que el FG aumenta. La mayor cantidad de FG mejora las propiedades tensoactivas del surfactante.

## 5.- Metabolismo Intracelular:

Los fosfolípidos del surfactante son sintetizados a partir de los precursores fosfolipídicos (ácidos grasos, glicerol, colina) en el retículo sarcoplásmico de las células tipo II. Son transferidos desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi, y de aquí, a los cuerpos lamelares para almacenamiento y secreción hacia los alveolos<sup>6</sup>. La síntesis de las modificaciones que ocurren a partir de la fosfatidilcolina desde su síntesis, almacenamiento en los cuerpos lamelares y secreción es muy lenta<sup>6</sup>. (ver figura 1)

tabla 2. Efectos de los glucocorticoides sobre el pulmón fetal.

Hormonas	Anatómicos	Clínicos y Fisiológicos	Bioquímicos
Glucocorticoides	Mayor alveolarización.	Mayor distensibilidad.	Aumento en:
o	Aumento de los neumocitos Tipo II	Mayor estabilidad a la desinsuflación	Concentración y del grado de saturación de FC en parénquima y en lavados pulmonares
ACTH	Disminución espesor de septum interalveolar Aumento granuleaciones en neumocitos tipo II Efectos sobre el tejido conectivo	Prevención del síndrome de membrana hialina.	La incorporación de colina en fosfatidilcolina La actividad de diversas enzimas. Receptores beta-adrenérgicos. Receptores para insulina Producción del factor reumocítico trófico de los fibroblastos. Aumento en:
Estrógenos			Fosfolípidos en Lavado pulmonar L/E en lavado pulmonar Incorporación de colina en FC Actividad de diversas enzimas

CONTINUACION TABLA 2

Hormonas	Anatómicos	Clinicos y Fisiológicos	Bioquímicos
TRH	Celeran citodiferenciación	Aumentan estabilidad de burbujas en líquido de lavado alveolar	Fosfatidilglicerol en pulmón (cultivo tejidos) Aumentan:
u			
Hormonas tiroideas	Aumentan cuerpos lamelares en neumocitos tipo II Aplanamiento de células alveolares Aumento de secreción de c lamelares hacia luz alveolar		Incorporación de la colina en FC Receptores beta-adrenérgicos Kinasas de proteínas de AMPc dependiente
Factor de crecimiento	Aumenta número de neumocitos tipo II	Prevención de enfermedad membran hialina en prematuros Aumento de distensibilidad y estabilidad pulmonar al nacimiento	Reducción de la FC en lavado Aumento de síntesis de FC disaturada
Factor neumocítico trópico de los fibroblastos	Reducción de neumocitos tipo II en cultivo (ratas). Reducción de cuerpos lamelares en neumocito tip II tipo II		Inhibe incorporación de glucosa en FC disaturada. Inhibe incorporación de palmarito en FC y FC disaturada. Inhibe incorporación de acetato en FC y FC disaturada. Estimula síntesis de lecitina. Inhibe la incorporación de colina en FC inducida por cortisol Inhibe actividad de la colina fosfatocitidil-transferasa inducida por desametasona. Aumenta actividad de: - Colinakinasa. - Lisolectina aciltransferasa. Estimula acumulación de glucógeno

Tomado de: Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981, OPS, OMS.

## 6- Metabolismo Extracelular:

Una vez secretado, el surfactante posee un ciclo de vida alveolar complejo. Es secretado como un gran complejo organizado de lípidos y proteínas, el cuerpo lamelar. Los hojas lipídicas son desenrolladas para formar mielina tubular, una malla de fosfolípidos y proteínas específicas que pueden rápidamente ser distribuidas para formar la monocapa. Con la respiración normal, es posible que la monocapa exprima, sacando fuera los lípidos insaturados y componentes proteicos, que son parte del surfactante

**TABLA 3**

Efectos de los neuromensajeros sobre el pulmón fetal.

Neuromensajero	Antónicos	Clínicos y Fisiológicos	Bioquímicos
Beta- adrenérgicos	Aumenta secreción de cuerpos lamelares	Aumenta: Estabilidad pulmonar  Actividad tensoactiva en lavados.  Reabsorción de líquidos pulmonar fetal.	Aumenta: L/e en lavado.  FC disaturada y material tensoactivo en lavado.
Colinérgicos	Aumenta: Diferenciación y maduración de neumocitos tipo II  Aplanamiento de neumocitos tipo I  Adelgazamiento de septas interalveolares.  Inhibe duplicación celular.	Disminuye tensión superficial en extractos  Aumenta estabilidad alveolar.	Aumenta FC en lavado.  Aumenta proteína en fracción tensoactiva de pulmón  Aumenta metabolismo de FC en pulmón.

Tomado de: Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981, OPS, OMS.

secretado, para dejar una monocapa de fosfatidilcolina purificada y saturada<sup>6</sup>. La vida media del surfactante es de 14 horas<sup>3</sup>.

La monocapa colapsada y los componentes no purificados forman pequeñas acumulaciones de fosfolípidos (vesículas), que poseen una composición similar al del surfactante, pero con menos proteínas surfactantes.

Estas pequeñas vesículas no son importantes ya que no poseen función de surfactante adecuada. Pero se piensa que estas vesículas son la forma predominante para el reciclado en las células tipo II de un mejor y nuevo surfactante<sup>6</sup>.

**TABLA 4**

Efectos de los metabolitos intracelulares sobre el pulmón fetal.

Metabolito	Anatómico	Clínicos y fisiológicos	Bioquímicos
AMPc Administración de AMP o	Secreción de cuerpos lamelares por los neumocitos tipo II	Prevención de SDR	FC en lavado. FC disaturada en lavado Fosfatidilglicerol en lavado. FC y FC disaturada en células de cultivo
Administración de inhibidores de la fosfodiesterasa		Mayor estabilidad y distensibilidad pulmonar.  Mayor sobrevida a la primera hora.	Aumenta: FC en lavado. FC disaturada en tejido. Incorporación en FC.
Prostaglandinas Administración de PG E2 PG E1 PG I2			Estimulan incorporación de colina y palmitato en FC (cultivo)  Aumentan AMPc.
PG F2 alfa			Aumenta liberación de FC en cultivos de neumocitos tipo II.
Administración de inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas.			Previene aumento de FL en lavado inducido por hiperventilación.  Reduce FC en lavado de fetos.

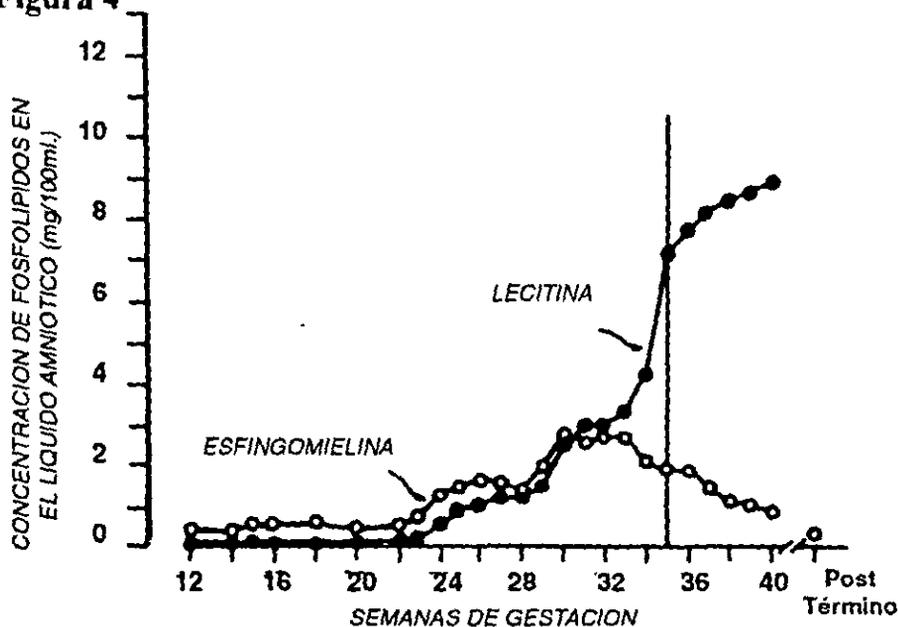
Tomado de: Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981, OPS, OMS.

## 7.- Control Neurohormonal:

La síntesis de glicerosfolípidos y proteínas del surfactante en el tejido pulmonar fetal es regulada, tanto in vivo como in vitro, por un número de hormonas y factores, a lo largo de toda la gestación, incluyendo glucocorticoides, hormonas tiroideas, prolactina, estrógenos, andrógenos, catecolaminas actuando a través de receptores b-adrenérgicos y AMP cíclico, factor del crecimiento, citoquinas e insulina<sup>45</sup>.

El AMPc parece poseer mayor efecto como un factor regulador positivo para la expresión génica para la SP-A, que para la SP-B y SP-C<sup>5</sup>. Sin embargo el efecto contrario es observado para los esteroides. La SP-A está desarrolladamente regulada e inducida, in vivo, por corticoesteroides junto a TRH<sup>6</sup>.

Figura 4



Tomada de: Maberry MC. Seminars in Perinatology. 1993; 17: 241-6

A continuación se presentan, en forma resumida, en las tablas 2,3 y 4 evidencias experimentales reportadas por el CLAP<sup>1</sup> que involucran a las diferentes hormonas y neurotransmisores.

## II. DIAGNOSTICO PRENATAL DE MADUREZ PULMONAR

“Durante la vida intrauterina el pulmón fetal produce un líquido, que es un ultrafiltrado de sangre que distiende los alveolos y contribuye a la producción del líquido amniótico, que fluye en forma continua hacia la orofaringe”.

La primera documentación de esta función de secreción pulmonar fue realizada en 1941 con un reporte de Potter y Bohlender<sup>7</sup> de dos infantes que nacieron con oclusión congénita de sus sistemas respiratorios, distendidos con líquido, pero con un desarrollo normal de los alveolos.

En este líquido pulmonar se hallan presentes los diferentes elementos componentes del complejo surfactante, lo cual permite detectar su presencia en el líquido amniótico<sup>1</sup>.

Con las diferentes pruebas para determinar el grado de maduración pulmonar fetal se abrió una nueva era en la Perinatología moderna, al permitir un manejo más adecuado de la embarazada en general y de los casos de alto riesgo en especial<sup>1</sup>. Con estas pruebas podemos determinar el momento más adecuado para el nacimiento de un feto, con un riesgo disminuído en la presencia de la enfermedad de membrana hialina.

A continuación se hablará de las diferentes pruebas para determinar la madurez pulmonar fetal.

## **1.- Estimación Bioquímica:**

### **1.1 Índice de lecitina/esfingomielina:**

Fue la primera prueba bioquímica usada para la determinación de la madurez pulmonar fetal<sup>4</sup>. Esta prueba es dependiente de una concentración constante de esfingomielina en el líquido amniótico comparado con una concentración en aumento de la lecitina (FC) a medida que avanza la gestación<sup>4</sup>. La lecitina es el principal fosfolípido del surfactante, mientras que la esfingomielina es un componente menor, con mínima acción tensoactiva. Este último no experimenta variaciones bruscas a lo largo de toda la gestación<sup>2,3</sup>, existiendo en mayor concentración inicialmente, la que se iguala con la lecitina alrededor de las 32-33 semanas de gestación. Posteriormente decae la concentración de la esfingomielina, aumentando la lecitina hasta el final de la gestación<sup>4</sup>.(Fig 4).

El índice L/E, en embarazos normales, es menor de 0.5 a las 20 semanas de gestación, y se incrementa gradualmente para llegar a un valor de 1.0 a las 32 semanas. Un valor de 2.0 es alcanzado por las 35 semanas de gestación<sup>9</sup>.

Ha sido bien establecido, por la experiencia clínica, que un índice L/E igual o mayor de 2.0 tiene un valor predictivo de madurez del 97-100%<sup>1</sup>. En caso de madres diabéticas o casos de Rh sensibilizadas severas el valor predictivo positivo disminuye a 80-90%<sup>1,10</sup>. Un resultado menor a 2.0 tiene un valor predictivo negativo de 30%, comparado con 40-60% del test de Clements<sup>1</sup>.

Se debe de tomar en cuenta que existe lecitina y esfingomielina en la sangre fetal así como en el meconio, por lo que aquellas muestras contaminadas con estas sustancias pueden presentar valores alterados, por lo que en estos casos hay que tener en cuenta un incremento en los resultados falsos. También es importante señalar que estos dos fosfolípidos se encuentran presentes en la orina fetal, por lo cual, su determinación en el líquido amniótico no es una medida exclusiva de la producción pulmonar'.

### **1.2 Presencia de dipalmitoilecitina o fosfatidilglicerol (FG):**

Se le detecta por cromatografía en capa fina bidimensional". Este fosfolípido es el último en aparecer en el líquido amniótico y su presencia indica madurez pulmonar con un valor predictivo de 100%; su ausencia, sin embargo tiene un valor predictivo negativo bajo (50-60%), por lo que no se puede asegurar que un feto sea inmaduro ante la ausencia del mismo. La determinación del FG parece justificarse en pacientes diabéticas y Rh negativas isoinmunizadas en las que el índice L/E mayor de 2.0 tiene un bajo valor de predicción, lo que no sucede con la presencia de FG. Otra indicación para su uso es la contaminación del líquido amniótico con meconio o sangre, ya que este fosfolípido no se encuentra presente en ninguno de estos dos contaminantes'.

### **1.3 Prueba de maduración pulmonar "Amniostat-FLM": "**

Esta es una prueba por aflutinación en laminilla para la presencia del PG. Se considera razonablemente adecuada. Esta prueba también retiene el valor predictivo en la presencia de contaminación, con la ventaja de que es muy rápida (sólo 20-30 minutos).

#### **1.4 Determinación de proteínas del surfactante: "**

La determinación de proteínas relacionadas al surfactante en el líquido amniótico ha sido utilizada para predecir madurez pulmonar fetal. Algunos autores consideran la seguridad de las proteínas en predecir síndrome de dificultad respiratoria fué similar a la de los fosfolípidos.

## **2.- Determinación de propiedades biofísicas del líquido amniótico:**

En adición a las estimaciones bioquímicas del surfactante y enzimas en el líquido amniótico, también son utilizados una variedad de pruebas biofísicas.

### **2.1 Test de Clements:**

Estima indirectamente la presencia de sustancias tensoactivas en el líquido amniótico a través de la capacidad de éste para formar burbujas estables por agitación a diferentes soluciones. Este método fué propuesto por Clements en 1972. Se considera que la cantidad y calidad de surfactante es adecuada, cuando el líquido amniótico diluido a la mitad en suero fisiológico, al ser agitado en un tubo, forma un anillo continuo de espuma por más de 15 minutos. Este resultado es considerado positivo. Cuando la cantidad y/o calidad del surfactante no son adecuadas, no se logra un anillo continuo de espuma estable por 15 minutos, aún utilizando líquido amniótico sin diluir, se considera como negativo el resultado. Cuando dicho anillo está presente exclusivamente en el tubo con líquido amniótico sin diluir y ausente en el otro, se considera a la prueba como dudosa'.

El valor predictivo de un resultado positivo de esta prueba es muy alto (99-100% de ausencia de SIRS). Sin embargo, la confiabilidad no es la misma para los resultados negativos"(falsos positivos para SIRS elevados).

Según diferentes publicaciones, más de la mitad de los casos con resultados negativos, no desarrollan posteriormente una enfermedad de membrana hialina (EMH), de donde su valor predictivo negativo es bajo (40-60%). Por lo tanto, para fines prácticos hay que considerar que, un resultado positivo del test de Clements es muy confiable, en tanto que un resultado negativo requiere efectuar otras pruebas con el propósito de confirmar el diagnóstico de inmadurez pulmonar.

### **2.2 Método del volumen de la gota:**

Con este método se cuantifica la tensión de superficie del líquido amniótico usando el principio de que el volumen de una gota en cada del líquido es proporcional a la cantidad del surfactante en el líquido. Esta prueba posee pocos resultados falsos positivos pero elevados falsos negativos<sup>10</sup>.

### **2.3 Identificación de cuerpos lamelares:**

Los cuerpos lamelares pueden ser identificados utilizando microscopía de luz polarizada del líquido amniótico o del fluido faríngeo. Este método es rápido y simple. Su proyección es promisorio, pero se necesita de más estudios<sup>10</sup>.

## **3.- Valoración Ultrasonográfica:**

La observación de la frecuencia de los movimientos respiratorios fetales (MRF), los constituyentes del líquido amniótico y la arquitectura de la placenta pueden ser de ayuda en la valoración de la madurez pulmonar fetal<sup>10</sup>.

La frecuencia de los MRF disminuye en el transcurso del tercer trimestre.

Estos movimientos son irregulares inicialmente, y se regularizan a medida que avanza hasta el término de la gestación. En el feto inmaduro, los movimientos gruesos del cuerpo se presentan al mismo tiempo que los movimientos respiratorios, no así al término<sup>10</sup>.

La determinación del vernix en el líquido amniótico sugiere que el feto es maduro<sup>10</sup>.

La graduación placentaria por ultrasonido con el método de Grannum y cols ha sido sugerida como un método de determinación de madurez pulmonar fetal. Otros autores no han podido demostrar esta asociación<sup>10</sup>.

### III. ROL DEL SURFACTANTE PULMONAR EN LA ENFERMEDAD NEONATAL:

Las alteraciones del surfactante puede ser el resultado de:<sup>3</sup>

- Deficiencia en la producción.
- Disrupción mecánica de la capa de lípidos o de las células alveolares.
- Contaminación de la capa lipídica por aspiración o trasudación.

A partir del conocimiento de la fisiología del surfactante, ciertas consecuencias teóricas de la alteración patológica o deficiencia debería ser predecible:

- Atelectasia, inestabilidad alveolar y colapso.
- Transudación de líquido hacia el espacio aéreo alveolar.
- Aumento de las fuerzas reactivas con un incremento del trabajo de la respiración.

#### 1.- Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido:

El cuadro típico de este desorden demuestra todos los resultados teóricos de la deficiencia del surfactante mencionadas más arriba. La atelectasia es prominente, y se presenta la transudación de líquido y formación de membrana hialina. Una respiración más difícil, retracción de la caja torácica y cianosis son presentaciones clínicas evidentes de la enfermedad<sup>3</sup>.

La dificultad respiratoria típicamente se presenta en corto tiempo del nacimiento, sugiriendo que la cantidad de surfactante alveolar, necesaria para la iniciación de la respiración, ha sido disminuida sin una adecuada restitución<sup>3</sup>.

## **2.- Edema Pulmonar:**

La presencia de edema pulmonar, ya sea de origen cardiovascular o de otro origen, ha sido reconocido por mucho tiempo como un mecanismo patológico de la remoción de grandes cantidades del material de superficie-activo de los alveolos.

## **3.- Proteinosis Alveolar Pulmonar:**

La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero se ha sugerido que el material que llena a los alveolos representa un exceso de surfactante pulmonar. En estos pacientes, cuando son sometidos a lavados, se extraen grandes cantidades de lecitina saturada que posee una actividad de superficie anormal<sup>3</sup>.

## **IV. EFECTOS DE LOS ESTEROIDES SOBRE LA MADURACION PUMONAR FETAL:**

La prevención del síndrome de dificultad respiratoria, y la disminución consecutiva de la morbilidad neonatal, ha sido considerado uno de los avances más importantes en los últimos 25 años dentro de la perinatología.

### **1.- Efectos Fisiológicos en el Pulmón:**

En un estudio realizado en humanos por Velazquez y Sepúlveda<sup>13</sup> se demostró que la dexametasona acelera el desarrollo tanto de la morfogénesis como de la citodiferenciación. Moya y Gross<sup>14</sup> mencionan que la acción de los glucocorticoides es mediada por receptores resultando en un incremento del RNAm y de la síntesis de proteínas, llevando a un aumento en la producción y secreción de surfactante<sup>15</sup>. En otras palabras, el uso de los esteroides estimula el desarrollo estructural y la producción y secreción del surfactante, sugiriendo que tanto las células epiteliales de las vías aéreas y los fibroblastos del mesenquima, las principales células del pulmón fetal, responden a los esteroides<sup>15</sup>. Esta madurez pulmonar incrementada, por el uso de los esteroides, constituye también la base de la respuesta observada con su administración después del nacimiento<sup>13</sup>. En la tabla 1 se presentan en resumen los efectos fisiológicos de los corticoesteroides en el desarrollo del pulmón.

### **2.- Efectos Bioquímicos en el Pulmón:**

Es verdaderamente notable que todos los componentes del surfactante puedan ser inducidos con la administración de esteroides, resultando en un incremento del surfactante de composición y función normal (ver tabla 1). Por ejemplo, la dexametasona aplicada en cultivo de células pulmonares humanas

incrementa las proteínas A, B, C y D, estimula la actividad de la sintetasa de ácidos grasos, de la colina-fosfato-citidiltransferasa y de la lipofosfatidilcolina acil-coenzima-A aciltransferasa, enzimas claves de la síntesis de fosfolípidos. También incrementa el contenido de fosfatidilcolina (PC) saturada; y promueve el desarrollo de los cuerpos lamelares que son secretados al espacio alveolar<sup>15</sup>.

Es importante notar que con el uso clínico de las dosis relevantes de glucocorticoides en animales no se ha demostrado que produzca algún efecto deletéreo significativo o sostenido<sup>15</sup>.

### **3.- Interacciones hormonales:**

Algunas hormonas fetales modulan los efectos de los glucocorticoides en la diferenciación tisular. Algunos estudios en ovejas sugieren que la prolactina es necesaria para una respuesta máxima del pulmón fetal al tratamiento con glucocorticoides, y que existe interacción adicional o sinérgica entre los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y las catecolaminas<sup>15</sup>. Otras hormonas, como la insulina, testosterona, factor de crecimiento epidermoide e interferon poseen efectos ya sea inhibitorios o estimuladores sobre los componentes del surfactante<sup>15</sup>, pero su interacción con los esteroides aún no está bien definida<sup>15</sup>. A diferencia de las hormonas mencionadas anteriormente, ya se cuentan con estudios que indican que el uso de hormona TRH aunado a los esteroides es más efectivo que el uso de esteroides solos en reducir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria y enfermedad pulmonar crónica<sup>16,17</sup>.

tabla 5

Proteína	Función
Sintetasa de ácidos grasos	Enzima reguladora clave para síntesis de lípidos
Fosfatasa de ácido fosfatídico *	Provee diacilglicerol para la síntesis de fosfolípidos
Lisofosfatidilcolina acyl CoA aciltransferasa	Remodela PC insaturada a PC disaturada
Dismutasa de superóxido de Cu ++ , Zn ++	Antioxidante
Catalasa	Antioxidante
Glutación peroxidasa	Antioxidante
Receptores beta adrenérgicos	Mediador de efectos de catecolaminas
SP- A	Influye en estructura y metabolismo del surfactante Influye en el sistema de defensa inmune.
SP- B	Formación y estabilidad de la capa del surfactante
SP- C	Formación de la capa de superficie del surfactante
SP- D	Defensa inmune
Sodio-potasia ATPasa	Regula flujo de iones
Canales de sodio	Regula flujo de iones
Factor neumocítico del fibroblasto	Mediador de algunos efectos de glucocorticoides en células tipo II

Tomada de: Ballar P L, Ballard R A Am J Obstet Gynecol 1995;173:254-62

#### 4.- Mecanismo de acción de los glucocorticoides:

Los efectos fisiológicos que se resumen en la tabla 4<sup>15</sup>, como consecuencia de la inducción de las proteínas y enzimas presentadas en la tabla 5, se deben al mecanismo de acción de los esteroides a nivel del neumocito tipo II. Los corticoesteroides difunden dentro de la célula unidos

a los receptores de glucocorticoides citoplasmáticos. Este complejo esteroide-receptor activado se une a los "elementos de respuesta a esteroides" en los genes blanco, incrementando la transcripción y el contenido de RNAm y proteínas. Como consecuencia, se obtienen los efectos fisiológicos y bioquímicos antes mencionados<sup>15</sup>.

**Tabla 6:**

**Efectos fisiológicos de glucocorticoides en el desarrollo del pulmón:**

<p>Aumento del surfactante tisular y arveolar.</p> <p>Aumento de la adaptabilidad y del volumen pulmonar máximo.</p> <p>Disminución de la permeabilidad vascular.</p> <p>Estructuras parenquimatosas mas maduras</p> <p>Aumenta el aclaramiento del agua en el pulmón.</p> <p>Aumenta la respuesta al tratamiento con surfactante</p> <p>Mejora la función respiratoria y la supervivencia neonatal.</p>
--

## V. EXPERIENCIA CLINICA CON EL USO DE ESTEROIDES:

### 1.- Reversibilidad y Retratamiento:

No existe seguridad acerca de si los efectos de la administración de esteroides sobre los proteínas y enzimas del surfactante son reversibles, y si es así, los niveles regresan al nivel original antes del tratamiento o a un nuevo nivel basal más alto que podría estar también determinado por la continua diferenciación tisular. Hasta el momento, las evidencias indican que la inducción de surfactante es un proceso reversible. A partir de las 48 horas del tratamiento con betametasona ya no se encuentra este esteroide en la circulación fetal. Esto podría tener relación con los hallazgos reportados por Howie y Liggins<sup>15</sup>, de que existe una mayor incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en infantes que nacieron a partir de los 7 días y antes de los 20 días a partir del tratamiento inicial. Sobre esta base se apoyan los argumentos a favor de repetir el esquema de tratamiento con esteroides después de los 7 días de la administración inicial, si aún no se ha desencadenado un trabajo de parto o el nacimiento.

Los riesgos asociados a la exposición repetida a los esteroides no han sido definidos, pero probablemente son mayores que con la dosis única. Estos incluyen, potencialmente, una mayor probabilidad de insuficiencia adrenal, retardo en el crecimiento e incremento en las posibilidades de infección<sup>15</sup>.

### 2.- Controversias:

Han transcurrido 25 años desde el reporte inicial del trabajo de Liggins y Howie<sup>12</sup> sobre los beneficios de la administración de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, pero su uso no se ha generalizado en la

práctica obstétrica. Innumerables trabajos se han publicado, algunos con resultados de experiencias clínicas, y otros de estudios de investigación con diseños más apropiados. En un metanálisis realizado con los resultados de 12 ensayos clínicos controlados sobre el tema, y realizado en 1990 por Patricia Crowley y colaboradores<sup>18</sup>, se encontró que en el Reino Unido sólo el 42% de los obstetras utiliza este tratamiento frecuentemente, 40% algunas veces y 18% nunca. Estas variaciones se deben, en parte, a las diferentes interpretaciones sobre la evidencia disponible acerca de la eficacia de los glucocorticoides. También, a un valor importante atribuido en forma equivocada a resultados de trabajos con escaso poder estadístico o diseños inapropiados, lo que llevó a Avery<sup>19</sup> a condenar a la comunidad obstétrica por no aceptar el uso de los esteroides.

Entre los neonatólogos hay, al igual que entre los obstetras, diferencia de opiniones respecto al uso de los esteroides<sup>18</sup>, que tradicionalmente se encuentran relacionadas con los reportes sobre los posibles efectos adversos que los glucocorticoides pueden tener en la madre, el feto y el neonato, de los cuales el señalado como más importante es el aumento en la incidencia de la infección neonatal.<sup>20</sup>

### **3.-Análisis de la evidencia disponible sobre los beneficios de la administración prenatal de esteroides:**

Después de la literatura abundante y controvertida que existió durante 25 años sobre este tema, en 1990 la Dra. Crowley y cols<sup>18</sup> realizaron un metaanálisis con toda la información contenida en los estudios que se habían realizado hasta ese momento, con una metodología adecuada. Se incluyeron únicamente los ensayos clínicos aleatorizados y con evaluación de los resultados en forma ciega. Los resultados y las conclusiones que este trabajo

aportó, aclaró muchas dudas sobre la administración prenatal de corticoides y sirvió de apoyo para que más adelante se llevara a cabo el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud y las recomendaciones del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

Se encontraron resultados importantes sobre el efecto de los esteroides sobre la incidencia de diferentes medidas de desenlace neonatal que se incluyeron, como el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, y otras que permitieron valorar otros aspectos como el momento más apropiado para la administración del medicamento durante el embarazo, la influencia del sexo en los resultados y la infección materna - neonatal para exponer los posibles riesgos. Entre las conclusiones a que se llegó en este metaanálisis se encuentran:

- El uso antenatal de esteroides se asoció con una disminución del 50% en la morbilidad neonatal.
- Este efecto se logró mejor cuando el nacimiento ocurrió después de las 24 horas y antes de los 7 días de haber utilizado los esteroides. Fuera de este margen se observaron resultados alentadores pero no tan significativos.
- No existe evidencia para considerar que el efecto de los esteroides se confina únicamente en los recién nacidos con un rango de edad específico. Se encontraron evidencias claras de su efecto entre las semanas 30-34, pero esto puede estar influido por el hecho de que la mayoría de trabajos informan sobre experiencia en esta edad gestacional. Por lo tanto, la experiencia de otros autores que han observado que los esteroides disminuyen de manera importante el riesgo de morbilidad respiratoria en recién nacidos menores de 31 semanas, podría aportar evidencia, aunque más débil, de su efecto positivo a estas edades gestacionales.

- No hay evidencia disponible para concluir que el sexo puede influir en el efecto protector de los esteroides para síndrome de dificultad respiratoria neonatal, ya que no se observaron diferencias del efecto entre niñas y niños.
- El uso de esteroides en casos con ruptura prematura de membranas (RPM) se asoció con una disminución en la morbilidad respiratoria, aunque esta conclusión requiere de mayor apoyo en más investigaciones con una muestra superior de pacientes.
- La probabilidad de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante está reducida entre un 10%-80% después de la administración de esteroides.
- La reducción significativa en formas serias de morbilidad neonatal se refleja en una reducción sustancial del riesgo de mortalidad neonatal temprana. Es importante valorar que esta reducción en el riesgo de muerte fué alcanzada, probablemente a expensas de un incremento en la morbilidad entre los sobrevivientes, ya que los sobrevivientes del grupo de esteroides poseen una menor edad al nacimiento. Por lo tanto se debe de esperar una mayor incidencia de alteraciones funcionales en estos sobrevivientes.
- No existe evidencia de que el uso de esteroides incremente el riesgo de muerte fetal.
- La incidencia de infección materna y neonatal se encontró aumentada en los grupos con administración de corticoides, pero no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

#### **4 - Riesgos:**

Sin embargo en este mismo trabajo<sup>18</sup> se comenta lo siguiente:

- El efecto inmunosupresor de los esteroides podría resultar en un

incremento de la susceptibilidad a infecciones fetales, neonatales y maternas, o a un retraso en su diagnóstico. Desde la introducción del uso de los esteroides con esta finalidad se han reportado dos casos de muerte materna por septicemia asociado al uso de esteroides. Este riesgo, es mayor en casos de RPM, aunque estudios controlados no proveen evidencia sustancial para que los esteroides incrementen este riesgo.

- Seguimientos de estudios a largo plazo sugieren que puede existir un incremento de infecciones faríngeas y del oído en los primeros dos años de vida, en aquellos niños en los que se usó esteroides en la etapa prenatal.
- Se han reportado casos de edema pulmonar en madres embarazadas que reciben esteroides y agentes tocolíticos, específicamente sulfato de magnesio.
- No existe evidencia de que el uso antenatal de esteroides incremente el riesgo de óbito.

## **VI. RECOMENDACIONES DEL CONSENSO DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA SOBRE EL USO DE LOS ESTEROIDES EN LA INDUCCION DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL:**

En 1994, tomando en consideración la necesidad de establecer un acuerdo con base en la evidencia disponible sobre la relación riesgo-beneficio de la administración prenatal de corticoides, se desarrolló un consenso de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos de Norteamérica (NIH Consensus). El comité fué formado con 16 especialistas en neonatología, obstetricia, medicina de familia, psicología, bioestadística y salud pública. Un grupo de 19 expertos en neonatología, obstetricia y farmacología presentó los datos disponibles y se celebró una conferencia ante una audiencia de 500 especialistas de las distintas ramas aplicadas de la medicina.

Se siguió la siguiente metodología: los expertos recogieron de las diferentes bases de datos la lista de las citas bibliográficas para su estudio. Se realizó un metaanálisis actualizado de la información publicada. El comité del consenso valoró la fuerza de las pruebas científicas con un sistema de gradación desarrollado por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. El consenso predefinió preguntas sobre el tema a contestar al término de la investigación y desarrolló sus conclusiones respondiendo a ellas, de acuerdo con las pruebas científicas obtenidas de los trabajos publicados y presentadas en la conferencia.

A continuación se expondrán, de manera resumida, las recomendaciones del NIH Consensus, obtenidas de las conclusiones y acuerdos alcanzados, sobre el tratamiento prenatal con esteroides que fueron difundidas en una

publicación reciente.<sup>21</sup> Es importante comentar que el Comité del Colegio Americano de Ginecología publicó posteriormente un boletín donde refiere apoyar las recomendaciones del NIH Consensus con algunas pocas excepciones que se señalarán más adelante.

### **1.- Calidad de la evidencia:** <sup>21</sup>

(sistema de clasificación desarrollado por Canadian Task Force on the Periodic Health Examination y adaptado por el US Preventive Services Task Force) Respecto a la calidad de la evidencia aportada en la literatura sobre el tema, en lo concerniente al intervalo más adecuado entre la administración del esteroide y el nacimiento; la edad gestacional al momento de la aplicación, la experiencia con ruptura prematura de membranas y los resultados neonatales; se consideró:

**Grado I:** cuando la evidencia se obtuvo de al menos un ensayo clínico aleatorizado, efectuado con control y adecuadamente diseñado.

**Grado II-1:** cuando las pruebas obtenidas se obtuvieron de ensayos clínicos controlados pero sin proceso de aleatorización.

**Grado II-2:** cuando las pruebas fueron obtenidas de estudios analíticos de cohorte o del tipo de casos y controles bien diseñados y multicéntricos.

**Grado II-3:** cuando las pruebas se obtuvieron de series temporales múltiples, con o sin la intervención estudiada o de estudios experimentales sin control.

**Grado III:** cuando se trató de opiniones de autoridades en la materia, basadas en la experiencia clínica estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

## **2.- Grado de recomendación para su uso: <sup>21</sup>**

Se establecieron diferentes categorías para expresar la fuerza de las recomendaciones que se realizaron sobre la administración prenatal de esteroides:

- A- cuando existen pruebas convincentes que apoyan la utilización del tratamiento.
- B- cuando existen pruebas moderadamente convincentes que apoyan su utilización.
- C- cuando las pruebas existentes son inadecuadas para recomendar o rechazar su utilización.
- D- cuando existen pruebas moderadamente convincentes que apoyan el rechazo del tratamiento.
- E- cuando existen pruebas bastante convincentes que apoyan el rechazo del tratamiento.

## **3.- Eficacia de los glucocorticoides y fuerzas de las recomendaciones:**

### **3.1 Intervalo entre administración del tratamiento y el nacimiento:**

- Entre las 24 hrs. a los 7 días: se encontraron las mejores evidencias y las más convincentes (calidad de las pruebas con grado I y recomendación A).
- Antes de cumplir 24 hrs.: también hay muy buenas evidencias de que es útil el tratamiento, pero no tan convincentes como en el caso anterior (calidad grado I pero recomendación B).
- Después de 7 días: no hay evidencias para recomendar o rechazar el tratamiento (calidad I y recomendación C).

### **3.2 Edad gestacional al momento de la administración:**

- Hay dos grupos donde las evidencias son suficientes y convincentes: de 24-28 sem. y de 29-34 sem. (calidad grado I y recomendación A).
- No se encontraron evidencias de su beneficio a las 34 sem. (calidad I, recomendación C).

### **3.3 Evolución neonatal:**

- El efecto protector de los glucocorticoides sobre la mortalidad y morbilidad (SDR y hemorragia intraventricular), está debidamente demostrado (calidad grado I y recomendación A).

### **3.4 En casos con ruptura prematura de membranas:**

- En gestaciones menores de 30-32 semanas, y con ausencia de corioamniotitis se recomendó la administración prenatal de corticoides por el riesgo elevado de hemorragia intraventricular. Aunque se ha observado que en casos con RPM el tratamiento reduce la incidencia de ambas, SDR y hemorragia, ha sido en menor grado que con membranas íntegras y se desconoce si puede incrementar o no la incidencia de infección materno-neonatal. (calidad grado I, recomendación B).

### **Conclusiones acerca de los beneficios de los esteroides: <sup>21</sup>**

Reducción significativa de la mortalidad neonatal, de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria y de la incidencia de hemorragia intraventricular. Este efecto se obtiene mejor entre las 30-34 sem., con un intervalo entre la administración y el nacimiento entre 24 hrs.-7 días, y es independiente de la raza y el sexo. (información analizada por el Consenso y proveniente de cinco registros que incluyeron a más de 30,000 infantes de bajo peso al nacer).

Se encuentra evidencia, aunque por su origen la recomendación no tiene la misma fuerza que en las situaciones anteriores, de un efecto protector para dicha morbilidad, cuando se utilizan los esteroides antes de cumplir las 24 hrs. y a edades gestacionales menores de las 30 sem.

#### **4.-Efectos adversos en el lactante:**

Se han señalado como efectos adversos de la administración prenatal de esteroides en el lactante, a corto plazo, la infección y la supresión suprarrenal. Las pruebas que se presentaron en el Consenso no demostraron un incremento en las infecciones de los casos tratados, ni una supresión suprarrenal clínicamente importante, ya que cuando se presentó, se observó un retorno rápido de la función hacia la normalidad, al suspender los esteroides.

Algunos estudios en animales han sugerido que el tratamiento con esteroides puede promover respuestas de mala adaptación a la hipoxia. Sin embargo, otros estudios experimentales que han utilizado dosis similares a las aplicadas antenatalmente en humanos, ha demostrado un efecto de protección contra el daño cerebral hipóxico-isquémico.

Inicialmente se documentó que el uso de esteroides en madres hipertensas podía predisponer a muertes fetales. Estudios posteriores han fallado en demostrar este efecto.

En relación a los efectos adversos a largo plazo, estudios con seguimiento del desarrollo de los niños que recibieron esteroides en la etapa prenatal hasta los 12 años de edad, no han presentado evidencias de efectos adversos en áreas motora, de destrezas, lenguaje, conocimiento, memoria, concentración o rendimiento escolar. En los estudios experimentales que han sugerido efectos

adversos de los esteroides sobre el desarrollo neurológico, se han utilizado dosis 10 veces mayores que las aplicadas en humanos.

#### **5.- Efectos adversos maternos:**

La administración simultánea de glucocorticoides y agentes uteroinhibidores puede dar lugar a edema pulmonar<sup>18</sup>. Esta complicación se encuentra asociada más frecuentemente con infección materna, sobrecarga de líquidos y embarazo múltiple<sup>18,21</sup>. No se ha reportado edema pulmonar cuando los esteroides se utilizan como única medicación.<sup>18,21</sup>

Teóricamente, el riesgo de infección materna se podría elevar con la utilización de esteroides en todos los casos y particularmente en aquellos con ruptura prematura de membranas. Si bien algunos estudios han mostrado resultados con una tendencia a esta complicación, sobre todo en casos con R.P.M., aún se desconoce el grado de este efecto, si es que existe. Además no existe evidencia de que la administración de glucocorticoides interfiera con la habilidad para diagnosticar una infección materna<sup>21</sup>.

Cuando los esteroides se utilizan en mujeres embarazadas diabéticas, el control metabólico se dificulta<sup>21</sup>. La búsqueda para diagnosticar diabetes gestacional también puede ser más difícil<sup>21</sup>.

En aquellas condiciones médicas graves asociadas al embarazo, que necesitan de una resolución rápida, la administración de esteroides no estaría indicada, ya que el retraso necesario para lograr el efecto adecuado de los esteroides al feto podría empeorar la condición médica materna.

No son conocidos efectos adversos a largo plazo sobre la madre<sup>21</sup>.

## **6.- Tipo de esteroide utilizado:<sup>21</sup>**

La dexametasona y la betametasona son los preferidos para la administración prenatal. Estos dos compuestos son idénticos en actividad biológica y cruzan la placenta. Se encuentran desprovistos de actividad mineralocorticoide, son relativamente débiles en actividad inmunosupresora, y ejercen un efecto de mayor duración que el cortisol y la metilprednisolona. Además son los que más se han indicado en los estudios revisados, para acelerar la madurez pulmonar fetal.

## **7.- Dosis e intervalo de aplicación: <sup>21</sup>**

Dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular con intervalo de 24 horas entre cada una, o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona intramuscular con intervalo de 12 horas se han demostrado como efectivas. Aunque estas dosis fueron en un principio arbitrariamente elegidas, se ha demostrado posteriormente que representan una concentración de corticoides en el feto, similar a los valores de cortisol que acompañan al estrés fisiológico que tiene lugar después del parto en neonatos prematuros en quienes no se administró este tratamiento prenatal. Dosis mayores o más frecuentes no incrementan los beneficios y sí podrían aumentar la probabilidad de que se presenten efectos adversos.

Existe una fuerte evidencia de que el beneficio neonatal posterior a un ciclo completo de esteroides comienza a las 24 horas de su aplicación y dura hasta los 7 días.

Pero también hay evidencias que sugieren una reducción en la mortalidad, SDR, HIV; aún cuando el tratamiento se administró con menos de 24 horas al nacimiento. Los potenciales beneficios o riesgos de la administración de

repetir dosis después de los 7 días son desconocidos.

## **8.- Circunstancias de administración del tratamiento:<sup>21</sup>**

### **- Edad gestacional:**

Para el embarazo de 29-34 semanas de gestación el tratamiento con esteroides claramente reduce el riesgo de SDR y mortalidad.

Para los embarazos entre las semanas 24-28, los esteroides no reducen la incidencia de SDR, pero sí su severidad. Pero más importante es que en este mismo grupo de edad, se puede reducir la mortalidad y la morbilidad más frecuente que es la incidencia de hemorragia intraventricular.

Por lo anterior, todos los embarazos con amenaza de parto prematuro, con edad gestacional entre 24 y 34 semanas son candidatos para iniciar tratamiento con esteroides.

La evidencia de una mejoría significativa en los resultados mencionados cuando se trata de embarazos mayores de las 34 semanas, es limitada. Esta situación, aunado a que el riesgo de mortalidad, SDR y HIV es bajo, apoya la recomendación de que no se utilicen los esteroides en este grupo de pacientes, a menos que exista evidencia de inmadurez pulmonar fetal.

### **- Raza y sexo:**

No existe evidencia convincente en los ensayos clínicos, de que el sexo o la raza del feto sea un factor que afecte la respuesta a la terapia con esteroides antenatalmente.

### **- Casos con ruptura prematura de membranas: <sup>21</sup>**

Se puede considerar que en este grupo de pacientes el uso de esteroides aún es controversial. En estudios controlados, aleatorizados, se ha demostrado una reducción del riesgo de mortalidad y de presentar SDR, aunque no se observó una reducción tan significativa como en los casos de membranas intactas. De todos modos, hay una fuerte evidencia de que en los casos de RPM la incidencia de mortalidad neonatal y de HIV se reduce cuando son utilizados los esteroides. Aunque el riesgo de infección neonatal relacionado al uso de esteroides con RPM puede elevarse, este incremento no ha sido muy elevado, y puede, por otro lado, ser diagnosticado y tratado sin interferencias.

Por lo anterior, se recomienda la administración prenatal de corticoides en todos los casos con R.P.M., edad gestacional entre 26 y 30-32 (mayor riesgo de HIV) y con ausencia de corioamnionitis.

### **-Otras condiciones:**

Los datos para valorar la efectividad de los esteroides en la hipertensión y diabetes materna son insuficientes. En ausencia de evidencia de efectos adversos, puede ser razonable tratar a estas mujeres del mismo modo que a otras con riesgo de nacimiento pretérmino. Lo mismo se podría aplicar para ciertas condiciones fetales de alto riesgo como son embarazos múltiples, retardo en el crecimiento intrauterino e hidrops.

# DESARROLLO DE LA INVESTIGACION PROPUESTA

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ruptura prematura de membranas (R.P.M.), definida como la ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto, en un evento obstétrico común que se presenta en alrededor del 1-14% de todas las gestaciones. La importancia perinatal de esta condición radica en su fuerte asociación con una mortalidad y morbilidad elevadas, cuando ocurre en embarazos < de 37 semanas. En la literatura se ha informado que, si bien en este grupo de edad gestacional la incidencia de R.P.M. se encuentra entre 14-30%, ellos contribuyen con el 30-40% de los nacimientos pretérminos, 20% de la mortalidad perinatal, y una morbilidad infecciosa materna en el 10-40% de los casos. De acuerdo con el último informe del Comité de Mortalidad Perinatal del Instituto (COMOPer), correspondiente al año 1995, 57/232 muertes corridas en este período, se asociaron a R.P.M., 18 de ellas fueron muertes fetales y 32 neonatales. Entre las causas de morbimortalidad más frecuentes en estos casos se encuentra la inmadurez extrema, el síndrome de dificultad respiratoria (S.D.R), la hemorragia intraventricular (HIV) y la sepsis. Es importante mencionar que estas complicaciones asociadas a R.P.M y nacimiento pretérmino, tienen una relación inversa con la edad gestacional. De este modo, se observa una incidencia de SDR de 92.6% a las 26 sem., que disminuye a 54.6% a las 30 y a 13.5 a las 34 sem. Algo similar ocurre con la HIV, que se encuentra presente en aproximadamente un 30% de los nacidos a la sem. 26, mientras que su incidencia bruscamente desciende a 1.9 a la sem.30 y a 0% después de las 34 sem.

La conducta médica a seguir ante una R.P.M., cuando ésta ocurre en embarazos < de 34 sem., constituye uno de los temas más controvertidos de la obstetricia actual. En el pasado, básicamente se limitaba a resolver la interrogante de si todos estos embarazos debían de ser resueltos para evitar las complicaciones infecciosas, o si el manejo conservador y expectante representaba una verdadera alternativa para mejorar los resultados perinatales.

*Debido a que las complicaciones asociadas a la R.P.M. y vinculadas con la morbimortalidad, tienen una relación estrecha entre su incidencia y la edad gestacional, la conducta conservadora con el objetivo de prolongar la gestación y obtener mayor peso y madurez fetal, ha sido la más aceptada. La mayoría de los autores están de acuerdo en considerar que los mejores candidatos para este manejo son los embarazos entre las 28-34 sem. que no presentan alguna indicación para interrupción inmediata del mismo. Por lo tanto, serían excluidos aquellos que presenten trabajo de parto, datos de sufrimiento fetal, prolapso de cordón, malformaciones fetales mayores, madurez fetal confirmada y el diagnóstico de corioamnionitis. De esta manera, la selección del grupo idóneo permitiría esperar, de la conducta conservadora, una mejora en los resultados perinatales sin un aumento concomitante de los riesgos, particularmente de un proceso infeccioso.*

Sin embargo, los resultados de este manejo no han sido los esperados. Diversos autores han informado que en el 50% de los casos el nacimiento ocurre dentro de las primeras 24 hrs. de la R.P.M., y que del resto, solamente un 60-70% llega a los 7 días de latencia.

Con base en la situación anterior, el manejo expectante se está abandonando en la actualidad, y se están probando otras intervenciones como

la administración de tocolíticos, antibióticos y esteroides , con el objeto de prolongar la gestación, mejorar la madurez fetal y contrarestar los riesgos de la infección.

La confusión que creó la existencia de resultados contradictorios en la literatura, acerca de la eficacia de la administración prenatal de glucocorticoides, y la información proveniente de la mayoría de los hospitales, de que únicamente un 8-30% de las pacientes con parto pretérmino recibían este tratamiento, condujo a los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de Norteamérica a realizar un consenso sobre el tema. Ellos analizaron la evidencia disponible y concluyeron que la utilización prenatal de glucocorticoides produce una reducción significativa de la mortalidad neonatal, y de la incidencia de S.D.R. así como de HIV. en neonatos pretérminos nacidos de mujeres embarazadas con membranas íntegras. Se encontró evidencia de resultados similares en pacientes con R.P.M., pero en menor grado que con membranas íntegras. No se presentaron pruebas convincentes sobre efectos adversos, como un incremento en la incidencia de infección.

A pesar de que el consenso recomendó extrapolar los datos de las poblaciones con membranas íntegras, a aquellas con R.P.M., el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia dejó a este grupo fuera de la selección para utilizar glucocorticoides y la mayoría de los médicos se muestran reacios a emplearlos en casos con R.P.M.

Hay tres razones posibles para explicar esta actitud: a) se cree que la R.P.M. por sí misma cumple un papel como aceleradora de la madurez pulmonar fetal, b) existe el temor de que el riesgo de infección con R.P.M. se

pueda incrementar con la administración de esteroides, y c) los datos aportados por los estudios realizados en casos con R.P.M. y administración de glucocorticoides son menos consistentes que los obtenidos en el resto de las poblaciones investigadas.

Respecto al punto a), es importante mencionar que existen controversias en relación a si la R.P.M. por sí sola acelera la madurez, pero de todos modos, aún aceptando que esto fuera confirmado, se requeriría de al menos 48 hrs. para obtener este efecto. En relación al punto b), los resultados no aportan evidencias de que el riesgo de infección pueda aumentar con el uso prenatal de esteroides a las dosis recomendadas, pero hay un acuerdo en este sentido sobre la necesidad de mayor investigación. El obstáculo que representa el punto c) para la administración de esteroides en la R.P.M., surge del análisis específico de los trabajos que se han realizado sobre la experiencia con este tratamiento prenatal en el grupo de embarazos con R.P.M.

Se han publicado hasta el momento los resultados de únicamente 5 ensayos clínicos en los cuales el objetivo fué demostrar el efecto de la administración prenatal de esteroides en casos con R.P.M., sobre los resultados perinatales y la morbilidad infecciosa materna. En todos ellos se calculó el riesgo relativo y se establecieron los intervalos de confianza al 95%, y se concluyó que la administración prenatal de esteroides reduce el riesgo de muerte neonatal, la incidencia de SDR y de HIV y no aumenta los riesgos de infección en el binomio. Sin embargo, al analizar en profundidad la metodología de estos estudios se puede observar los siguiente:

- En todos ellos, la muestra de pacientes fué insuficiente para demostrar el efecto buscado.(N=245; N=41;N=44;N=159;N=73). Por esta razón los

resultados no tienen significancia estadística.

- La edad gestacional se encontró entre 28-34 sem. pero no especifican el número de pacientes de cada una. Esto implica que pudo influir en los resultados el ingreso de un número mayor de pacientes con edades gestacionales > de 32 sem.
- En uno de los estudios el proceso de aleatorización no fué óptimo y en otro más fué desconocido.
- Uno de los estudios no fué doble ciego, y sólo en uno se utilizó placebo.
- En tres de los cinco estudios se realizaron otras intervenciones al mismo tiempo que pudieron influir en los resultados, como administración de antibióticos y de tocolífticos.

Por lo anterior, únicamente se puede concluir que existe la necesidad de otros estudios que con un diseño apropiado, permitan demostrar el efecto de la administración prenatal de glucocorticoides sobre los resultados perinatales y la morbilidad infecciosa materna, en pacientes con R.P.M. Se propone a continuación el desarrollo de una investigación, con el diseño de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y con una muestra suficiente.

## II. OBJETIVOS

### - Objetivo general:

Evaluar la efectividad de la administración de glucocorticoides en pacientes embarazadas con ruptura prematura de membranas en diferentes edades gestacionales, sobre la morbilidad infecciosa materna y la morbimortalidad perinatal.

### -Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de la intervención en diferentes edades gestacionales, sobre la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria en los neonatos.
- Evaluar el efecto de la intervención en diferentes edades gestacionales, sobre la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.
- Evaluar el efecto de la intervención en diferentes edades gestacionales sobre la incidencia y gravedad de la infección neonatal.
- Evaluar el efecto de la intervención en diferentes edades gestacionales, sobre la incidencia de corioamnionitis y endometritis.
- Evaluar el efecto de la intervención en diferentes edades gestacionales, sobre los días de estancia hospitalaria materna y neonatal.

### III. HIPOTESIS

- La administración de glucocorticoides en pacientes con ruptura prematura de membranas en diferentes edades gestacionales, tendrá un efecto positivo sobre la salud del recién nacido y no aumentará la incidencia de morbilidad infecciosa materna.
- Consecuencias verificables de la hipótesis:
  - La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos de las diferentes edades gestacionales, será menor en el grupo experimental que en el grupo control.
  - La incidencia de hemorragia intraventricular en los recién nacidos de las diferentes edades gestacionales, será menor en el grupo experimental que en el grupo control.
  - La incidencia de infección en los recién nacidos de las diferentes edades gestacionales será igual en el grupo experimental que en el grupo control.
  - La incidencia de infección materna (corioamnioitis y endometritis), será igual en el grupo experimental que en el grupo control en las diferentes edades gestacionales.
- El número de días de estancia hospitalaria tanto materna como neonatal,

## IV. METODOLOGIA

### 4.1. Diseño del estudio:

La evaluación de la eficacia de la administración de los glucocorticoides, en embarazos de diferentes edades gestacionales con ruptura prematura de membranas, se llevará a cabo a través de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Por lo tanto, se tratará de un estudio de tipo experimental, analítico, longitudinal y propectivo.

### 4.2. Universo:

Participarán pacientes embarazadas del Inper que reúnan los criterios de inclusión , no presenten los de exclusión y firmen un consentimiento informado.

### 4.3. Criterios de inclusión:

- Embarazo con feto único
- Edad gestacional entre 28-34 semanas (por F.U.R. segura y confiable).
- Ruptura prematura de membranas (salida franca de líquido amniótico, cristalografía positiva).
- Ausencia de actividad uterina (contracciones con frecuencia, intensidad y duración de trabajo de parto).
- Sin modificaciones cervicales ( cervix con orificio interno cerrado).
- Que firmen un consentimiento informado.

# DISEÑO

TAMIZAJE

CRITERIOS DE SELECCION



CARTA DE CONSENTIMIENTO

LINEA DE BASE

ALEATORIZACION

Talla de números aleatorios

Por grupos de EG:

"28 - 30"

"31 - 32"

"33 - 34"

GLUCOCORTICOIDES

PLACEBO IDENTICO

MONITORIZACION

MONITORIZACION

EVALUACION

NEONATAL  
MATERNAL

DOBLE CIEGO

EVALUACION

NEONATAL  
MATERNAL

#### **4.4 Criterios de exclusión:**

- Patología materna agregada (crónicas como hipertensión, cardiopatía, nefropatía, diabetes, enfermedades autoinmunes; agudas como hipertensión, infección urinaria).
- *Diagnóstico previo de incompetencia ístmico-cervical.*
- Corioamnioitis confirmada (por clínica y laboratorio: temp. igual o mayor de 38 C, cultivo positivo, y dos o más de los siguientes: taquicardia materna persistente, dolor uterino, líquido amniótico fétido, leucocitosis igual o mayor de 20,000).
- Prolapso de cordón umbilical.
- Sufrimiento fetal agudo ( frecuencia cardíaca mayor de 150 l.p.m. o menor de 110 l.p.m., meconio).
- Malformaciones fetales mayores (por ultrasonido de alta definición).
- Madurez fetal confirmada (fosfatidilglicerol positivo en apósito vaginal, o muestra de líquido amniótico tomada por amniocentesis).

#### **4.5. Variables en estudio.**

##### **-Independiente:**

- Administración de glucocorticoides en diferentes edades gestacionales.

##### **-Dependientes:**

- Síndrome de dificultad respiratoria: presente con al menos dos de los siguientes datos clínicos (taquipnea, retracción intercostal, esternal, subcostal, cianosis, requerimientos de oxígeno) y presencia de infiltrado reticulogranular característico pulmonar en radiografía de torax.
- Hemorragia intraventricular: presente cuando se observa un aumento de

ecodensidad en la región subependimaria o en el sistema intraventricular (imagen por US).

- *Infección neonatal: presente con dos o más de los siguientes datos de los valorados en controles hematológicos (leucocitos menores de 5,000 o mayores de 25,000; bandemia mayor de 1,500 cels-mm<sup>3</sup>; plaquetas menores de 100,000-mm<sup>3</sup>), y con algún cultivo positivo (sangre, orina u otros).*
- *Infección materna: Corioamnionitis: con la temp. igual o mayor de 38 grados, y dos o más de los siguientes : taquicardia materna o fetal persistente (mayor de 100 l.p.m y de 150 l.p.m.), dolor uterino, líquido amniótico fétido, leucocitosis (igual o mayor de 20,000) y cultivo positivo en muestra de líquido amniótico obtenida por amniocentesis. Endometritis: presente con dos o más de los mismos datos clínicos durante el puerperio (en lugar de líquido fétido, serán loquios fétidos).*

## V. MÉTODO DE MUESTREO Y CÁLCULO DE MUESTRA.

A la llegada de la paciente al servicio en el cual se realizó el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, se realizará la evaluación clínica y de laboratorio-gabinete pertinentes para confirmar que reúna los criterios de inclusión y descartar la presencia de los criterios de exclusión.

A la paciente que reúna los criterios de inclusión y no presente los de exclusión, se le explicará en qué consiste el estudio y se le solicitará que firme la carta de consentimiento.

A continuación se aplicará a la paciente un cuestionario de línea de base que incluirá datos sobre los antecedentes personales patológicos y no patológicos (nivel socioeconómico, escolaridad, hábitos, pareja, estado nutricional), historia reproductiva, F.U.R. y evolución del embarazo actual, con información sobre la utilización de los servicios de atención prenatal (consulta, urgencias, hospitalización).

En el paso siguiente se dividirán las pacientes de acuerdo con la edad gestacional en tres grupos: bloque 1: 28-30 sem.; bloque 2: 31-32 sem.; y bloque 3: 33-34 sem. En cada bloque se aleatorizará a las pacientes en dos grupos, uno experimental y otro control, utilizando una tabla de números aleatorios.

El tamaño de muestra para cada grupo de edad gestacional se calculó con base en la proporción esperada de recién nacidos con SDR en cada uno de ellos.

Esta proporción se encuentra aproximadamente en un 66% de los neonatos nacidos con R.P.M. y edad gestacional entre las 28-30 sem (grupo I); en un 33% para aquellos con R.P.M. y 31-32 sem. (grupo II), y en un 25% para aquellos con R.P.M. y 33-34 sem. de embarazo.

Se determinó, con un alfa de 0.5 y una beta de .10, que una muestra de 274 mujeres serán necesarias para detectar una reducción en la incidencia de SDR del 66 al 46% en el grupo I.; una muestra de 882 mujeres para detectar una reducción del 33 al 23% en el grupo II, y una muestra de 3,006 mujeres para detectar una reducción del 25 al 20% en el grupo III. Cada una de estas muestras se dividirá durante la aleatorización en dos, 50% para el grupo experimental y 50% para el grupo control. Se consideró que no habrá deserciones, por lo que no será necesario ampliar la muestra.

## VI. INTERVENCIÓN

Al grupo experimental se le aplicará el tratamiento que consistirá en 2 dosis de 12 mgrs. intramuscular de betametasona (total 24 mgrs.) repartida en una dosis cada 24 hrs. Se repetirá la dosis en una semana después, si el tiempo de R.P.M. no rebasa los 7 días.

Al grupo control se le aplicará un placebo con presentación y forma de administración idénticas.

## VII. MONITORIZACIÓN

Ambos grupos serán sometidos a una monitorización de datos clínicos y de laboratorio.

La vigilancia clínica consistirá en la detección de:

- Taquicardia materna persistente (f.c. igual o mayor de 100 l.p.m.).
- Taquicardia fetal persistente (f.c. igual o mayor de 160 l.p.m.).
- Hipertermia materna (38 C).
- Actividad uterina.
- Dolor a la movilización uterina y-o fetidez del líquido amniótico.

La vigilancia de laboratorio consistirá en la detección de:

- *Biometría hemática alterada (leucocitosis igual o mayor de 20,000; neutrófilos en banda igual o mayor del 6%).*
- *Proteína C reactiva aumentada (igual o mayor de 2 mgrs.).*
- *Madurez fetal (fosfatidilglicerol presente en pool de líquido amniótico vaginal).*
- *Sufrimiento fetal (prueba sin estrés no reactiva-estimulación positiva a las 32 o más sem., o desaceleraciones espontáneas de la f.c.f.).*

## VIII. RECOLECCION DE DATOS

- Instrumentos: -Cuestionarios: de tamizaje, de línea basal.  
-Células de recolección de datos de la madre y el neonato.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **IX. PRUEBA PILOTO**

Se realizará una prueba piloto para probar los instrumentos y estandarizar los métodos de medida y concordancia entre los observadores (Kappa ponderada).

## X. PLAN DE ANALISIS

El plan de análisis de esta investigación se estructurará alrededor de los siguientes objetivos:

1. Verificar la calidad de la información y conocer la distribución de la muestra de acuerdo a cada variable. Para ello, se calcularán las frecuencias simples de todas las variables de interés.
2. Evaluar, de manera ciega, el efecto de la administración de esteroides en las pacientes con embarazos de las diferentes edades gestacionales y R.P.M., sobre la salud del recién nacido y la madre. Para efectuar esta evaluación será necesario, en cada grupo de edad gestacional:
  - a). En los recién nacidos y las madres de los grupos de intervención y de control, comparar los valores de las variables incluídas en los cuestionarios de tamizaje y línea basal. Esta comparación tendrá por objeto verificar que la aleatorización fué efectiva y que no existan diferencias en las características de la población que integra cada uno de los grupo
  - b). Comparar los resultados de los recién nacidos y las madres de los grupos de intervención y control de las diferentes edades gestacionales. Este análisis permitirá detectar diferencias atribuibles al tratamiento con esteroides. Para alcanzar este objetivo se llevarán a cabo los siguientes análisis estadísticos:

- Análisis multivariado de la línea basal: se elaborarán tablas de contingencia y se obtendrán las medidas de asociación ( $X^2$ ) entre las variables de interés del grupo experimental y control. En el caso de las variables contínuas, se compararán las medias de ambos grupos utilizando pruebas de t.
  - El efecto del tratamiento con esteroides se evaluará a través del cálculo de riesgo relativo y sus intervalos de confianza al 95%, para las diferentes variables de interés.
- 3- Análisis multivariado: en el caso de que se detecten diferencias significativas en los valores de las variables de los cuestionarios de tamizaje y de línea basal, se procederá a controlar los resultados por estas variables confusoras. Las variables contínuas se analizarán a través de análisis multivariado, usando el procedimiento de ANOVA del programa SPSS y se incluirán todas las variables consideradas como confusoras. Las variables dicotómicas se analizarán a través de una regresión logística múltiple incondicional y también se utilizará el programa SPSS.

# ANEXOS

## TEXTO DECLARATORIO CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO \_\_\_\_\_  
(Nombre del participante o de su representante legal)

declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (en que participe mi representado cuyo nombre aparece abajo) en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el Apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso que yo decida retirarlo, deberán seguir las siguientes indicaciones:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_

	NOMBRE	FIRMA
PARTICIPANTE	_____	_____
REPRESENTANTE	_____	_____
INVESTIGADOR	_____	_____
TESTIGO	_____	_____
TESTIGO	_____	_____

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Bustos R, Estol P, Ballejo G, Giussi G. Maduración pulmonar fetal. Publicación científica #927 del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. 1981. OPS, OMS.
- 2- Montserrat LL. Maduración pulmonar fetal. Métodos de diagnóstico prenatal. En Carrera M, Caldeyro-Barcia. Biología y ecología fetal. Barcelona: Salvat. 1981:303-318. Dexeus- Montserrat Biología del neonato.
- 3- Morgan TE. Pulmonary Surfactant. Medical Progress. New Engl J Med 1971;284:1185-91
- 4- Maherry MC. Methods to diagnose fetal lung maturity. Seminars in Perinatology 1993;17:241-246
- 5- Mendelson CR, Alcorn JL, Gao E. The pulmonary surfactant protein genes and their regulation in fetal lung. Seminars in Perinatology 1993;17:223-32.
- 6- Ikegami M, Jobe H. Surfactant metabolism. Seminars in Perinatology 1993;17:233-40.
- 7- Gluck y cols. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Am J Obstet Gynecol. 1971;109:440-5.

- 8- Gluck L, Hulovich M. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:539-546.
- 9- Jobe, AH. Fetal lung development, test for maturation induction of maturation, and treatment. In Creasy R, Resnik R. *Maternal fetal medicine. Principles and practice.* Chapter 28. Philadelphia. Saunders. 1994.
- 10- Donald IR, Freeman RK, Goebelsmann U, Chan WH, Naakamura RM. Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. *Am J Obstet Gynecol*;115:547-52.
- 11- McClure BG, Dorman JC. Fetal lung maturation. *Fetal Medicine* 1989;1:223-234.
- 12- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, 50; 515-25
- 13- Velazquez B,J Sepúlveda J. Influence of transplacental NA-872 and dexametasone therapy on fetal and newborn mouse lung. *Respiration* 1982,43;389
- 14- Moya FR, Gross I. Combined hormonal therapy for the prevention of respiratory distress syndrome and its consequences. *Seminars in Perinatology* 1993;17:267-274.

- 15- Ballard P L, Ballard R A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
- 16- Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK et al. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992;339:510-5.
- 17- knight DB, Liggins GC, Wealthall SR. A randomized controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 194;171:11-62.
- 18- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *British J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
- 19- Avery ME. The argument for prenatal administration of dexametasone to prevent respiratory distress syndrome. *J. Pediatrics* 1984;104:240.
- 20- Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G. Alternatives to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and dexametasone. *J Perinat Med* 1987, 15; 227).
- 21- NIH Consensus Conference Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes, *JAMA* 1995;273:413-18.