

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

"EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE DOS ESQUEMAS DE CORTICOSTEROIDES
ANTENATALES VERSUS ESQUEMA ÚNICO EN LOS EMBARAZOS CON RIESGO
ELEVADO DE PARTO PRETÉRMINO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA
DR. ISRAEL JURADO VARGAS

DR. JULIO CÉSAR RAMOS LEÓN
ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F.

2005.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice.

| | |
|-------------------------------|----|
| 1. Resumen | 4 |
| 2. Introducción | 5 |
| 3. Planteamiento del problema | 9 |
| 4. Justificación | 10 |
| 5. Objetivo | 11 |
| 6. Hipótesis | 12 |
| 7. Material y métodos | 13 |
| 8. Resultados | 15 |
| 9. Discusión | 16 |
| 10. Conclusiones | 17 |
| 11. Bibliografía | 18 |
| 12. Tablas y gráficas | 20 |

Resumen.

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE DOS ESQUEMAS DE CORTICOSTEROIDES ANTENATALES VERSUS ESQUEMA ÚNICO EN LOS EMBARAZOS CON RIESGO ELEVADO DE PARTO PRETÉRMINO.

Jurado VI, Ramos LJC.

Objetivos: Evaluar la mortalidad perinatal y neonatal a través del riesgo relativo del grupo de pacientes con embarazos de 26 a 34 SDG y riesgo elevado de parto pretérmino que recibirán dos esquemas o esquema único. Así mismo comparar la mortalidad perinatal y neonatal del grupo de pacientes que recibirán dos esquemas con respecto al grupo que recibirá esquema único.

Material y métodos: Ensayo clínico aleatorizado (Tabla de números aleatorizados), experimental, prospectivo, comparativo. Se incluyeron un total de 136 mujeres con embarazo entre las 26 y 34 semanas de gestación con riesgo elevado de presentar parto pretérmino. Se integró un grupo control que no recibió tratamiento por encontrarse en fase activa de trabajo de parto y dos grupos de estudio, el grupo 1 que recibió un esquema de corticosteroides consistente en la aplicación de 6mg de dexametasona, cada 12 hrs, intramuscularmente por 4 dosis y el grupo 2 que recibió un segundo y último esquema de corticosteroides a los 14 días del anterior consistente en las mismas dosis y hasta la semana 33 6/7 de gestación. El riesgo relativo se determinó para evaluar la mortalidad neonatal entre los grupos de estudio y el control, así como de las complicaciones presentadas en cada grupo.

Resultados: Se registraron 143 nacimientos; 50, 53 y 40 recién nacidos en el grupo control, grupo 1 y grupo 2 respectivamente. El menor número de complicaciones se observó en aquellos que recibieron un segundo esquema de corticosteroides. En ninguno de los grupos se registró retinopatía del prematuro y sucedieron 2 muertes en cada uno de los grupos. Fueron 27 (6.7 ± 2.2), 14 (5.1 ± 2.1) y 10 (5.2 ± 2.3) en el grupo control, grupo 1 y grupo 2 que ameritaron su ingreso a la UCIN respectivamente. Los recién nacidos que recibieron dos esquemas de corticosteroides permanecieron menos días dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales que aquellos que recibieron un esquema y el grupo control.

Conclusión: La aplicación de un segundo esquema de corticosteroides como inductor de maduración pulmonar fetal es útil en aquellas pacientes con riesgo elevado de presentar parto pretérmino, ya que mejoran las condiciones respiratorias de los recién nacidos al nacimiento.

Palabras clave: corticosteroides, parto pretérmino.

Introducción.

El parto pretérmino se ha definido como el nacimiento de un producto antes de las 37 semanas de gestación, constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad infantil. Pese a los avances en tecnología médica, la prevalencia de los nacimientos pretérmino a nivel mundial ha aumentado, lo cual parece ser secundario a un incremento en los nacimientos múltiples, intervenciones obstétricas y estimación de la edad gestacional basada en determinaciones ultrasonográficas. Por fortuna, se ha mejorado la morbi-mortalidad neonatal en productos pretérmino secundario a los avances en cuidados prenatales y neonatales mediante el uso de corticosteroides (ACS) y surfactante.

Los corticosteroides antenatales fueron usados por primera vez como inductores de maduración pulmonar en 1972. Crowley (1990), sintetizó los resultados de 12 estudios aleatorizados controlados (EAC) los cuales demostraron que el uso de corticosteroides antenatales eran altamente efectivos en la reducción de la tasa de síndrome de distress respiratorio del recién nacido (SDRRN) y de mortalidad neonatal (1). Cuatro años más tarde, el National Institute of Health (NIH) hizo un consenso resumiendo los múltiples beneficios de un solo esquema de corticosteroides en mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino (2). Basados en estos resultados, está ampliamente aceptado que un esquema único de corticosteroides antenatales reduce la morbi-mortalidad en productos pretérmino y está indicado en la mayoría de mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación.

A. Beneficios y Riesgos de un solo Esquema de Corticosteroides.

El mayor beneficio de un solo esquema de corticosteroides en fetos con riesgo elevado de parto pretérmino es la disminución de SDRRN. En el más reciente meta análisis de Cochrane (3), la razón de momios para un efecto de los corticosteroides sobre el SDRRN fue 0.53 (95% CI 0.44 a 0.63). También se encontró que los corticosteroides antenatales reducen significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), la mortalidad neonatal y el uso de surfactante. Los neonatos expuestos a los corticosteroides también demostraron una mejor estabilidad circulatoria, requiriendo menor soporte ventilatorio y de oxígeno suplementario (4). Hasta la fecha, los estudios de seguimiento de los niños estudiados en los EAC no han demostrado ningún efecto adverso a largo plazo posterior a la administración de un solo curso de ACS, uno de estos estudios realizó un seguimiento en los niños hasta los doce años. No hubo diferencia significativa entre los niños que recibieron un solo curso de corticosteroides en comparación con los que no recibieron ningún tratamiento en términos de crecimiento, función pulmonar, neurológica y oftálmica. El riesgo potencial materno con la administración de un solo curso de ACS incluye un riesgo mayor de infección tales como corioamnionitis y endometritis. Sin embargo, en el meta análisis de Crowley, la frecuencia de infección materna fue similar entre las pacientes que no recibieron y las que recibieron ACS, aunque en un estudio pequeño con 42 pacientes, el riesgo de

infección fue mayor entre las mujeres con ruptura prematura de membranas de más de 24 horas y que recibieron ACS (3,5).

Aunque la efectividad de un solo curso de ACS ha sido probado, aun existe incertidumbre sobre el periodo hasta el cual el tratamiento continua siendo efectivo en caso de que la mujer no para 7 o más días posteriores a la aplicación de la dosis inicial. Cuando se reportó el trabajo de Liggins en 1972, ellos reportaron el riesgo de SDRRN en productos nacidos entre < 2 días, 2 < 7 días y en 7 o más días. Sin embargo ellos no reportaron el efecto de los ACS en productos nacidos entre 7 a 14 días o en algún otro intervalo de tiempo después de la dosis inicial. Ellos encontraron que el riesgo de SDRRN se redujo significativamente posterior al tratamiento con ACS (vs controles) entre los fetos nacidos entre los 2 y 7 días posteriores a su entrada al estudio (3.6% vs 33.3%, $p = 0.03$), pero el efecto en SDRRN no fue estadísticamente significativo cuando los productos nacieron 7 o más días posteriores a la administración del tratamiento en relación a los controles (2.2% vs 9.4%, $p > 0.05$). El Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy también reportó resultados de embarazos únicos de la misma forma. Encontraron un mejor riesgo de SDRRN en productos tratados con ACS (vs controles) si el nacimiento ocurría posterior entre 24 hrs. a 7 días después de la dosis inicial (9.3% vs 20.1%) y si el nacimiento ocurría posterior a 7 días (6.0% vs 10.5%) (6). Es de aquí de donde surge la pregunta de hasta cuando es efectivo el uso de corticosteroides si la paciente permanece embarazada después de 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

Debido a esto y en virtud de los riesgos del SDRRN y otras complicaciones propias de la prematurez, que algunos clínicos han sugerido que los esquemas semanales con corticosteroides deben ser administrados en las mujeres con riesgo elevado de embarazo pretérmino y que continúen embarazadas por siete días o más posteriores a la dosis inicial (7). En muchos centros médicos esta conducta se ha vuelto rutina pese a que la administración de esquemas repetidos de esteroides no ha sido aún evaluada en EAC bien diseñados, y por ende, no se conoce el riesgo beneficio de éstos. En una encuesta reciente realizada en Australia a médicos obstetras, el 50 a 85% de ellos prescribían esquemas repetidos de corticosteroides (8).

B. Beneficios y Riesgos de Esquemas Repetidos de Corticosteroides

Existe poca información de EAC bien diseñados acerca de los riesgos y beneficios sobre los esquemas repetidos de corticosteroides. La información de un EAC en 502 mujeres manejadas en forma al azar con un solo esquema vs esquemas repetidos de corticosteroides no mostró ninguna diferencia significativa en el resultado primario (en cuanto a SDRRN, broncodisplasia pulmonar, sepsis neonatal, enterocolitis necrosante o muerte neonatal) entre los recién nacidos que recibieron un solo esquema en comparación con los que recibieron esquemas repetidos (28.0% vs 22.5%, $p = 0.16$) (9). Este estudio fue terminado antes de alcanzar la meta del tamaño de la muestra establecida y por ello carece de peso para demostrar un mayor beneficio en cuanto a los resultados perinatales. Pese a su interrupción temprana, el subgrupo de análisis planeado mostró una disminución significativa en la morbilidad entre los

neonatos nacidos antes de la semana 28 de gestación y SDRRN severo. Otro estudio pequeño controlado y aleatorizado (n = 146), en el cual se comparaban esquemas repetidos contra placebo, encontró que los corticosteroides antenatales se asociaban con una reducción estadísticamente significativa en SDRRN y muerte, pero más del 50% de los fetos aleatorizados se excluyeron del análisis y el efecto encontrado pudo haber sido resultado del esquema inicial vs el esquema subsecuente. Diversos estudios retrospectivos sugieren que los esquemas repetidos de corticosteroides antenatales, disminuyen el riesgo de SDRRN y enfermedad pulmonar comparado con el esquema único (10, 11, 12). Otro análisis retrospectivo demostró una disminución significativa en el uso de oxígeno en neonatos que recibieron esquemas repetidos de corticosteroides antenatales comparado con aquellos que solo fueron expuestos a un solo esquema. Dado los beneficios conocidos del esquema único de corticosteroides antenatales (13). Además, en un estudio se reportó una tendencia hacia el menor riesgo de hemorragia intraventricular en neonatos que estuvieron expuestos a esquemas repetidos de corticosteroides antenatales comparado con aquellos que solo fueron expuestos a un esquema único. Dado los beneficios conocidos del esquema único de corticosteroides antenatales (o sea, disminución del riesgo de SDR, HIV y mortalidad neonatal), los esquemas repetidos de corticosteroides antenatales podrían continuar beneficiando al neonato si el embarazo se encuentra en un riesgo elevado de parto prematuro y la paciente permanece embarazada siete o más días posteriores a la dosis inicial. Los datos en animales son consistentes con esta hipótesis. Tales estudios han encontrado mejoría progresiva en la función pulmonar postnatal posterior a la administración de esquemas repetidos en comparación con un solo esquema. Sin embargo se han reportado efectos adversos con la administración de esquemas repetidos de corticosteroides en relación con los esquemas únicos. Estudios pequeños en humanos han reportado un ligero incremento en el riesgo de mortalidad (11).

Dos investigadores reportaron una reducción en el peso al nacimiento con mayores esquemas de corticosteroides (14, 15). Un estudio reciente, de tipo prospectivo reportó un mayor riesgo de infección neonatal en mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino posterior a esquemas repetidos de corticosteroides antenatales. Aunque en algunos otros estudios no se ha encontrado incremento en el riesgo de infección neonatal o alteración del crecimiento (10, 11). Otros efectos adversos reportados incluyen un síndrome neonatal cushingoide posterior a la administración de siete esquemas antenatales y conducta hiperactiva en niños a la edad de 3 años (16, 17).

Un estudio de seguimiento a tres años de niños que recibieron esquema único vs esquema repetido de corticosteroides antenatales, no mostró diferencia en el crecimiento o discapacidades entre los dos grupos. Otro estudio con 2 a 6 años de seguimiento, no reportó efectos adversos en tensión arterial o crecimiento.

En animales, los esquemas repetidos de corticosteroides antenatales se han asociado con hipertensión (ratas), niveles de corticosterona plasmáticos elevados en ratas adultas, disminución de peso al nacimiento (conejos y ratones) y trastornos en el desarrollo del SNC (ovejas). Además los esquemas repetidos de corticosteroides antenatales se han asociado con cambios

permanentes en la expresión de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo y sistema límbico (ratas y cobayos) (18). Similar al reporte en humanos, un estudio no encontró que esquemas repetidos de corticosteroides antenatales se asociaran con efectos en la conducta a largo plazo (ratonas).

Si alguno o todos estos efectos adversos son verdaderos para los fetos humanos, es posible que sean dosis dependientes, esto es, a mayor corticosteroide administrado, mayor puede ser el riesgo. De tal manera que si existen verdaderos beneficios y riesgos a los esquemas repetidos de corticosteroides prenatales, la administración menos frecuente debe justificar el riesgo-beneficio.

Planteamiento del problema.

Para Octubre del 2001 se encontraban en fase de planeación tres estudios aleatorizados controlados multicéntricos para la evaluación de la aplicación de esquemas múltiples de corticosteroides antenatales. En cada uno de ellos, los esquemas se administran a intervalo de 7 días. Preocupados por la aplicación de las grandes cantidades de corticosteroides, en este proyecto de investigación se propone el estudio de los efectos de los corticosteroides a intervalos menos frecuentes, esto es cada 14 días.

La pregunta es:

En mujeres con embarazos menores de 31 semanas que persisten con riesgo elevado de parto pretérmino 14 a 21 días tras la aplicación de un esquema de corticosteroides, ¿la administración de dos esquemas de corticosteroides con intervalo de 14 días hasta la semana 33 6/7 de gestación es efectivo para disminuir la morbi-mortalidad perinatal en comparación con la aplicación de un solo esquema de corticosteroides?

Justificación.

Estudios previos han demostrado el beneficio de la aplicación de corticosteroides antenatales para la inducción de la madurez pulmonar fetal. Sin embargo no existe evidencia suficiente en relación a la efectividad de la aplicación de un esquema único en la reducción de la morbi-mortalidad neonatal, por lo que se ha extendido el uso de esquemas repetidos semanales en las pacientes que persisten con riesgo de parto pretérmino. A pesar de este hecho, muchos centros hospitalarios prescriben en forma rutinaria la aplicación de esquemas repetidos de corticosteroides en mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino y que permanecen embarazadas siete días posteriores a la aplicación del esquema inicial. Estos esquemas son aplicados semanalmente a pesar de los efectos adversos; sin embargo en aquellos lugares donde hay interés por estos efectos, se prefiere la administración de una manera más conservadora con esquemas repetidos cada 14 días. Nosotros aplicaremos un segundo y último esquema de corticosteroides con intervalo de 14 días, previniendo los posibles efectos adversos y evaluando sus beneficios.

Objetivos.

1. Evaluar la mortalidad perinatal a través del riesgo relativo del grupo de pacientes con embarazos de 26 a 34 SDG y riesgo elevado de parto pretérmino que recibirán dos esquemas o esquema único de corticosteroides.
2. Evaluar la mortalidad neonatal a través de riesgo relativo de pacientes cuyas madres recibieron dos esquemas o esquema único antenatal de corticosteroides.
3. Comparar la mortalidad perinatal y neonatal del grupo de pacientes que recibirán dos esquemas con respecto al grupo que recibirá esquema único de corticosteroides.

Hipótesis.

De trabajo.

El uso de esquema único de corticosteroides en pacientes con embarazo de 26 a 34/0 SDG y elevado riesgo de parto pretérmino presentan mayor morbi-mortalidad perinatal y neonatal con respecto a pacientes que reciben dos esquemas de corticosteroides antenatales.

Alternativa.

El uso de esquema único de corticosteroides en pacientes con embarazo de 26 a 34/0 SDG y elevado riesgo de parto pretérmino presentan menor morbi-mortalidad perinatal y neonatal con respecto a pacientes que reciben dos esquemas de corticosteroides antenatales.

Material y métodos.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (Tabla de números aleatorizados), experimental, prospectivo, comparativo. En el cual se incluyeron un total de 136 mujeres con embarazo entre las 26 y 34 semanas de gestación con riesgo elevado de presentar parto pretérmino.

En las 24 hrs. previas de ingreso al estudio, las pacientes fueron sometidas a una prueba de monitorización fetal con PSS o perfil biofísico para descartar un compromiso fetal y se monitorizó su temperatura para descartar corioamnioitis. Se realizó USG obstétrico a las pacientes al momento de ingresar al estudio para determinar el número de fetos, su peso estimado, presencia de anomalías congénitas letales, presencia de anomalías placentarias y evaluación del líquido amniótico. Las mujeres identificadas como de alto riesgo para parto pretérmino que recibieron un primer esquema de corticosteroides antenatales fueron informadas del protocolo, y en caso de persistir con riesgo elevado de parto pretérmino, se les proporcionó una hoja de consentimiento informado, subrayando los posibles riesgos y beneficios de esquemas adicionales de corticosteroides antenatales para ingresar al estudio. A las aceptantes del estudio se les asignó un número al azar. De igual manera se les notificó de la administración de antibióticos a aquellas que desarrollaron signos clínicos de corioamnioitis, si tenían trabajo de parto pretérmino o se conocían colonizadas por streptococos del grupo B.

Al grupo 1 ingresaron 50 pacientes que recibieron un esquema de corticosteroides, consistente en la aplicación de 6mg de dexametasona, cada 12 hrs; intramuscularmente por 4 dosis. Al grupo 2 ingresaron 36 pacientes que persistieron con riesgo elevado de nacimiento pretérmino y que recibieron un segundo y último esquema de corticosteroides a los 14 días del anterior consistente en las mismas dosis y hasta la semana 33 6/7 de gestación. En el momento que una paciente presentara RPM, se consideró la suspensión temprana del medicamento, tal como a la 32 6/7 semanas. El grupo control se integró por 50 pacientes con embarazo de 26 a 34 semanas de gestación, que se presentaron de manera espontánea a la Unidad de Tococirugía con trabajo de parto pretérmino en fase activa y que estaban fuera de todo manejo conservador para recibir corticosteroides como inductores de maduración pulmonar fetal.

Criterios de inclusión.

1. Mujeres que hayan recibido un esquema completo de corticosteroides antenatales 14 a 21 días previos y que continúen con riesgo elevado de parto pretérmino.

Para ser candidatas las mujeres habrán recibido un esquema completo de corticosteroides antenatales (4 dosis de dexametasona de 6 mg IM administrados cada 12 hrs). El riesgo elevado de parto pretérmino estará determinado por presencia de contracciones uterinas persistentes, longitud cervical acortada o con dilatación, ruptura prematura de membranas, sangrado anteparto secundario a desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa, antecedente de parto pretérmino, embarazo múltiple, hipertensión materna u otra condición

materna que requiera nacimiento pretérmino como restricción del crecimiento intrauterino.

2. Edad gestacional igual o mayor a 26 0/7 semanas e igual o menor a 34 SDG completas, determinadas por fecha de última menstruación (FUM) y corroborada por USG si es posible.

Criterios de exclusión.

1. Mujeres que requieran aplicación de grandes dosis de corticosteroides secundario a condiciones médicas subyacentes.
2. Mujeres con contraindicación para el uso de corticosteroides.
3. Mujeres con evidencia clínica de corioamnioitis (temperatura igual o mayor a 38°C).
4. Presencia de anomalía congénita no viable en algún producto.
5. Primer curso de corticosteroides administrado antes de la semana 24 de gestación.
6. Participación previa en el protocolo.

Aspectos de cuidados médicos de la madre y sus hijos fueron recolectados para describir otros tratamientos maternos y fetales, tales como el uso de tocolíticos previo al nacimiento y el uso de tratamientos neonatales, tales como surfactante, antibióticos e indometacina. Estos datos se obtuvieron del interrogatorio directo a las pacientes, de la hoja de captación de datos y del expediente clínico pediátrico.

Se utilizó el riesgo relativo para la comparación de los dos grupos de estudio, mortalidad perinatal y neonatal, o morbilidad neonatal significativa y la muerte, controlado para posibles factores pronósticos (edad gestacional al ingreso, embarazo único vs múltiple, RPM, etc.). Debido a que los resultados entre los neonatos en un nacimiento múltiple se correlacionan, el análisis estadístico estará basado en el embarazo como unidad de análisis. El nivel de significancia estadística para el análisis de los resultados será de $p < 0.05$.

Resultados.

Se ingresaron un total de 136 pacientes, divididas en un grupo control integrado por 50 pacientes que no recibieron ningún esquema por encontrarse en fase activa del trabajo de parto al momento de ser captadas. El grupo 1 con 50 pacientes que recibieron un esquema de corticosteroides como inductores de maduración pulmonar fetal y el grupo 2 con 36 pacientes que recibieron dos esquemas de corticosteroides.

Todas las pacientes cursaban con embarazos entre las 26 a 34/0 semanas de gestación. La media y desviación estándar para la edad fue de 32.0 ± 5.1 años, para el número de gestas 2.3 ± 1.4 y para las semanas de edad gestacional de 31.6 ± 1.6 semanas (Tabla I). El peso, la talla y perímetro cefálico se registraron en los productos de los tres grupos. En el grupo control se tomaron 50 registros de 50 recién nacidos; en el grupo 1 fueron 53 registros debido a 3 embarazos gemelares y en el grupo 2 de los 36 embarazos se registraron las medidas de 40 recién nacidos por haber cuatro embarazos gemelares. La media y desviación estándar para los tres grupos fueron los siguientes respectivamente: peso 1449 ± 8.1 gr, talla 39.5 ± 2.4 cm y perímetro cefálico 28.4 ± 1.6 cm; peso 1683 ± 9.4 gr, talla 41.8 ± 2.8 cm y perímetro cefálico 30.3 ± 2.2 ; peso 1679 ± 14.2 gr, talla 41.2 ± 2.7 cm y perímetro cefálico 30.1 ± 1.6 cm (Tabla II y Gráfica I, II). El Apgar se valoró al minuto y a los cinco minutos en todos los recién nacidos; la mediana fue 6-8, 7-8 y 6-8 respectivamente. La evaluación de Silverman también fue registrada, la mediana fue 4, 2 y 2 respectivamente para cada uno de los grupos (Tabla III y Gráfica III). Las principales complicaciones se registraron por número de casos para cada uno de los grupos; además de evaluar el riesgo relativo entre el grupo control y cada uno de los grupos de estudio: SDRRN 27, 13 y 9 casos (RR 0.51 y RR 0.43) en el grupo control, grupo 1 y grupo 2 respectivamente; displasia broncopulmonar 2, 2 y 1 casos (RR 0.97 y RR 0.74); hemorragia intraventricular 10, 13 y 9 casos (RR 1.13 y RR 1.08); enterocolitis necrosante 3, 2 y 1 casos (RR 0.76 y RR 0.55); infección neonatal 7, 8 y 7 casos (RR 1.04 y RR 1.15); la retinopatía del prematuro no se registró en ninguno de los grupos; persistencia del conducto arterioso 2, 2 y 1 casos (RR 0.97 y RR 0.74); muerte neonatal 2, 2 y 2 casos (RR 0.97 y RR 1.13). Se requirió de ventilación asistida en 19, 9 y 4 casos respectivamente (RR 0.54 y RR 0.32) (Tabla IV y Gráfica IV). Los recién nacidos que requirieron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fueron 27, 14 y 10 casos para el grupo control, grupo 1 y grupo 2 respectivamente. La suma total de días de hospitalización para cada grupo fue de 182, 72 y 52 días, respectivamente. En la tabla V se presenta la media y desviación estándar para los días de ocupación en UCIN para cada grupo (Gráfica V). Se obtuvo una $p= 0.2$ y $p= 0.17$ para el SDRRN entre el grupo control y el grupo 1 y grupo 2 respectivamente; para la hemorragia intraventricular fue $p= 0.11$ y $p= 0.09$ y para la ventilación asistida los resultados fueron $p=0.13$ y $p= 0.11$ respectivamente. Estadísticamente no significativa.

Discusión.

A pesar del incremento en la prevalencia de partos pretérmino a nivel mundial, se ha mejorado la morbi-mortalidad neonatal debido a los avances en cuidados prenatales y neonatales mediante el uso de corticosteroides y surfactante. Nosotros observamos que al aplicar un segundo esquema de corticosteroides no existe diferencia significativa en el resultado de Apgar entre los dos grupos de estudio y el grupo control; sin embargo el resultado de Silverman fue mejor tanto en el grupo que recibió un esquema de corticosteroides como en el que recibió un segundo esquema de corticosteroides. Al igual que Crowley (1), el National Institute of Health y Cochrane (2,3), también observamos que la aplicación de un esquema de corticosteroides disminuye el riesgo de SDRRN, de hemorragia intraventricular, la estancia en UCIN y por lo tanto la necesidad de menor soporte ventilatorio. Sin embargo como Guinn (9) no se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos productos que recibieron un segundo esquema de corticosteroides; pero observamos que un segundo esquema disminuye el riesgo de SDRRN, enfermedad pulmonar, días de estancia hospitalaria en UCIN y menor soporte ventilatorio. Allen, Debbs y Pratt (10, 11, 13). Macones y Banks (14, 15) reportaron que existe una reducción en el peso al nacimiento con esquemas repetidos de corticosteroides. Al respecto en nuestro estudio el peso en los productos que recibieron dos esquemas de corticosteroides fue similar con el grupo que recibió un esquema. Se ha propuesto que el uso de corticosteroides antenatales tiene repercusión en la masa encefálica; en nuestra población no se encontró impacto al respecto. Consideramos que deben hacerse otros estudios como ultraecografía transfontanelar para búsqueda intencionada sobre masa encefálica. Consideramos que la aplicación de un segundo esquema de corticosteroides es de utilidad en aquellas mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino.

Conclusiones.

El estudio demuestra que es útil y benéfico un segundo esquema de corticosteroides como inductores de madurez pulmonar fetal en aquellas pacientes que tienen riesgo elevado de presentar parto pretérmino, por que favorecen una mejor puntuación de Silverman y las complicaciones como el SDRRN son menos frecuentes, así mismo la necesidad de ventilación asistida, ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y días de estancia son menores. Además en los productos que recibieron dos esquemas el peso, la talla y el perímetro cefálico fueron mayores. En nuestra población no hubo evidencia de impacto sobre masa encefálica.

Bibliografía.

1. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroids administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
2. National Institute of Health and Human development Office of Medical Applications of Research N. Effect of corticosteroids for fetal maturations on perinatal outcomes. 95-3784:NIH Publications, 1994.
3. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. *The Cochrane Review*. Oxford: The Cochrane Library, 1999.
4. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Weltyansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-50.
5. Tausch HW, Frigoletto F, Kitzmiller J. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1979;63:64-72.
6. Collaborative Group on Antenatal Steroids Therapy: Effect on antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-87.
7. Wallace EM, Chapman J, Stenson B. Antenatal corticosteroids prescribing setting standards of care. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1262-6.
8. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA. Use of corticosteroids by Australian obstetricians a survey of clinical practice. *Aust NZ J Gynaecol* 1998;38:1-7.
9. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan I, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for woman at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.
10. Allen VM, Allen AC, Usher RH. Effects of multiples courses of antenatal steroids on the prevention of complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:136A.
11. Debbs R, Abbasi S, Tolosa J, et al. Does serial vs single course betamethasone therapy increase neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:130A.
12. Elimian A, Verma A, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids: is more better? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:342A.
13. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, et al. Multiple vs single betamethasone therapy neonatal and maternal side effects. *J Reprod Med* 1999;44:257-64.
14. Macones GA, Banks B, Cnaan, et al. Multiple course antenatal steroids are independently associated with increased mortality in neonates born at less than 28 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:345A.
15. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
16. Bradley BS, Kumar SP, Mehta Pn, et al. Neonatal cushingoid síndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol* 1994;83:869-72.

17. French NP, Hagan R, Evans S, et al. Repeated antenatal corticosteroids (CS): Behavior outcomes in regional populations of very preterm (VP <33w) infants. *Pediatr Res* 1998;43:214A.
18. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, et al. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;64:412-8.
19. Ballard RA, Ballard PL, Cnaan A, et al. Antenatal thyrotropin-releasing hormone to prevent lung disease in preterm infants. *N Engl J Med* 1998;338:493-8.
20. 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* 1994;171:11-6.

Tablas y gráficas.

Tabla I. Datos generales de las pacientes.

| | n | Media \pm DS |
|----------------------|-----|----------------|
| Edad | 136 | 32 \pm 5.1 |
| Gestas | 136 | 2.3 \pm 1.4 |
| Semanas de gestación | 136 | 31.6 \pm 1.6 |

Tabla II. Peso, talla y perímetro cefálico de los productos al nacimiento.

| | Control | | Grupo 1 | | Grupo 2 | |
|-------|---------|----------------|---------|----------------|---------|-----------------|
| | n | Media \pm DS | n | Media \pm DS | n | Media \pm DS |
| Peso | 50 | 1449 \pm 8.1 | 53 | 1683 \pm 9.4 | 40 | 1679 \pm 14.2 |
| Talla | 50 | 39.5 \pm 2.4 | 53 | 41.8 \pm 2.8 | 40 | 41.2 \pm 2.7 |
| PC | 50 | 28.4 \pm 1.6 | 53 | 30.3 \pm 2.2 | 40 | 30.1 \pm 1.6 |

PC = perímetro cefálico

Tabla III. Evaluación de Apgar y Silverman.

| | n | Control Mediana | n | Grupo 1 Mediana | n | Grupo 2 Mediana |
|-----------|----|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| Apgar | | | | | | |
| 1 min | 50 | 6 | 53 | 7 | 40 | 6 |
| 5 min | 50 | 8 | 53 | 8 | 40 | 8 |
| Silverman | 50 | 4 | 53 | 2 | 40 | 2 |

Tabla IV. Complicaciones del Recién nacido.

| Complicaciones | Control | Grupo 1 | | Grupo 2 | |
|----------------------|---------|---------|------|---------|------|
| | n | n | RR | n | RR |
| SDRRN | 27 | 13 | 0.51 | 9 | 0.43 |
| DBP | 2 | 2 | 0.97 | 1 | 0.74 |
| HIV | 10 | 13 | 1.13 | 9 | 1.08 |
| ECN | 3 | 2 | 0.76 | 1 | 0.55 |
| Infección neonatal | 7 | 8 | 1.04 | 7 | 1.15 |
| ROP | - | - | - | - | - |
| PCA | 2 | 2 | 0.97 | 1 | 0.74 |
| Muerte Neonatal | 2 | 2 | 0.97 | 2 | 1.13 |
| Ventilación Asistida | 19 | 9 | 0.54 | 4 | 0.32 |

SDRRN = Síndrome de distress respiratorio del recién nacido

DBP = Displasia broncopulmonar

HIV = Hemorragia intraventricular

ECN = Enterocolitis necrosante

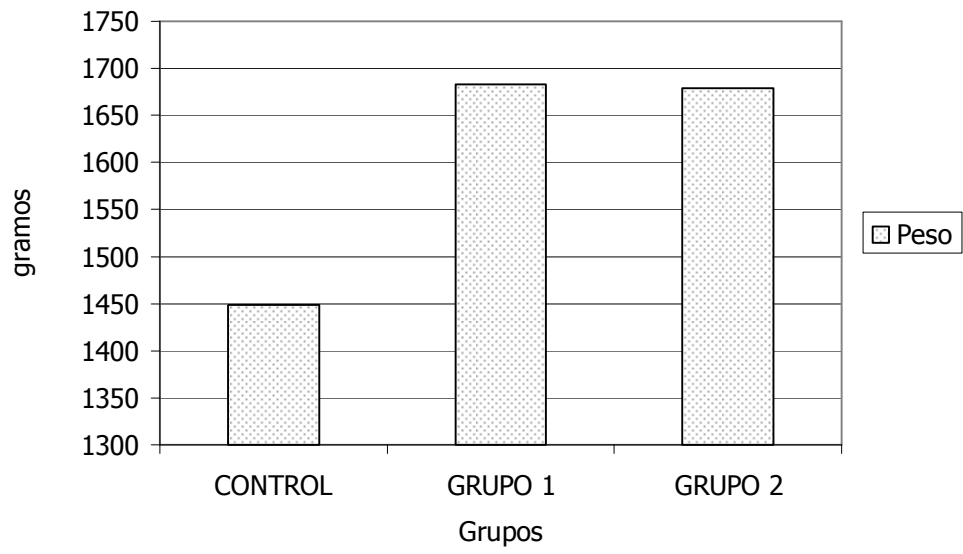
ROP = Retinopatía del prematuro

PCA = Persistencia del conducto arterioso

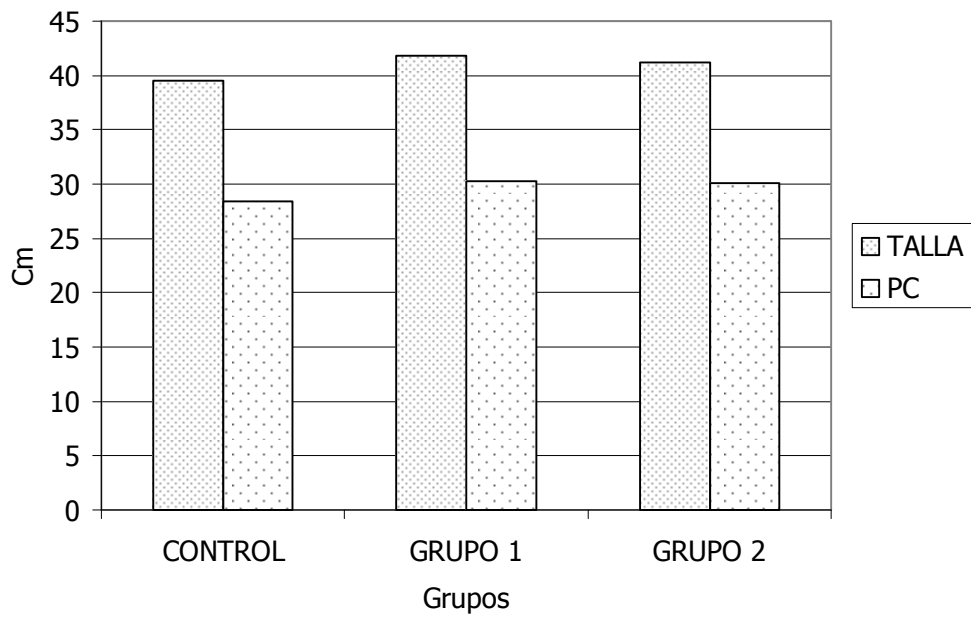
Tabla V. Días de estancia en UCIN.

| | n | Días | Media \pm DS |
|---------|----|------|-----------------|
| Control | 27 | 182 | 6.74 \pm 2.19 |
| Grupo 1 | 14 | 72 | 5.14 \pm 2.10 |
| Grupo 2 | 10 | 52 | 5.2 \pm 2.29 |

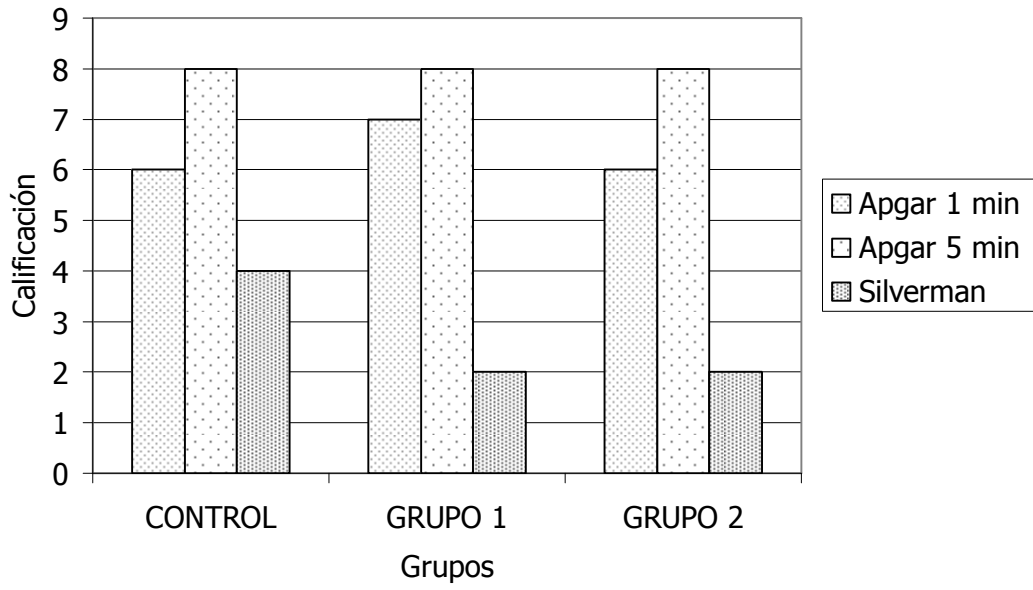
Gráfica I. Peso neonatal



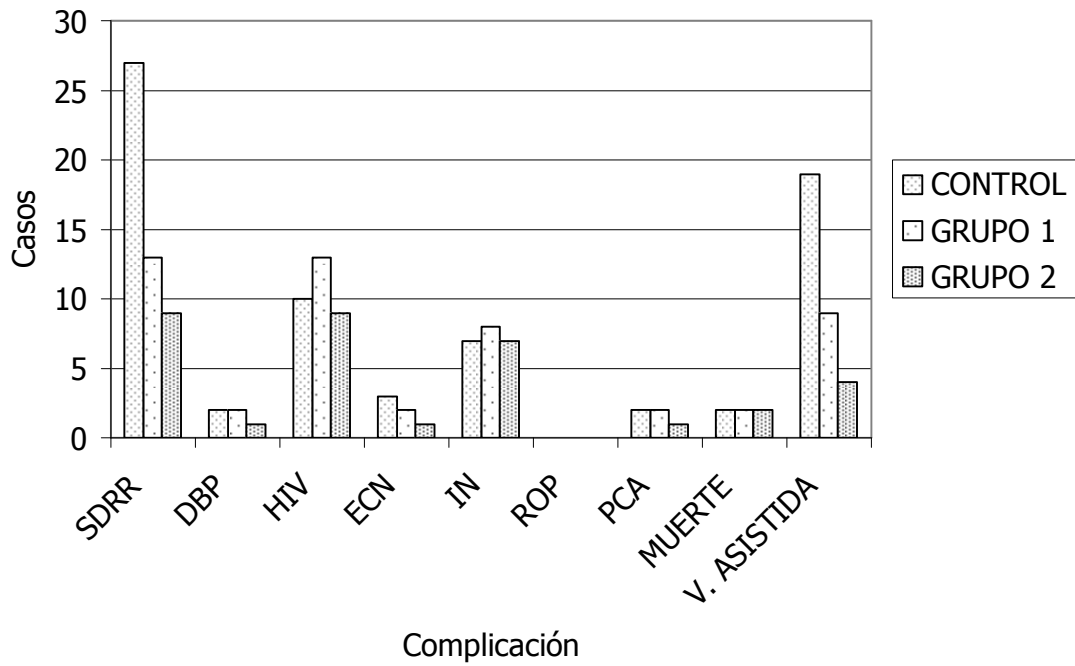
Gráfica II. Talla y perímetro cefálico



Gráfica III. Evaluación de Apgar y Silverman



Gráfica IV. Complicaciones en el recién nacido por grupo de estudio y causa.



SDRRN = Síndrome de distress respiratorio del recién nacido
 DBP = Displasia broncopulmonar
 HIV = Hemorragia intraventricular
 ECN = Enterocolitis necrosante
 IN= Infección neonatal
 ROP = Retinopatía del prematuro
 PCA = Persistencia del conducto arterioso

Gráfica V. Días de estancia en UCIN

