

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



UNIDAD DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA

“INFLUENCIA DE LOS ESTEROIDES PRENATALES SOBRE LA MADURACIÓN PULMONAR Y LA INCIDENCIA DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO”

**Proyecto que para obtener el Diploma Subespecialista en Neonatología
presenta:**

Dra. Lizbeth Avila Escamilla

TUTOR

Dr. Arturo Cardona Pérez

Dra. Laura Mas Muñoz

Dr. Justino Regalado

ESTADO DE MEXICO, SEPTIEMBRE DEL 2006



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Diana, por ser siempre mi mejor compañera, mi inseparable amiga y mi mayor ejemplo para superarme día a día.

A mi mamita, Juana Edelmira, por darme la lección más grande de mi vida que es, tener la confianza en mi misma.

Al amor de mi vida, Carlos, por tener la paciencia eterna, el amor incondicional hacia mi, y por regalarme a diario la ilusión de vivir, te amo.

A mis hermanos Esteban y Edgar, por darme su apoyo en un abrazo y su cariño en cada beso.

A mi familia, por estar siempre detrás de mi evitando que retroceda en mi camino, por darme siempre sus manos para levantarme de cada caída y por estar a mi lado en toda alegría.

INDICE	Página
I. Planteamiento del problema.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Objetivos	10
IV. Hipótesis	10
V. Justificación.....	11
VI. Material y métodos.....	12
VII. Análisis.....	21
VIII. Resultados.....	22
IX. Discusión	24
X. Conclusiones.....	26
XI. Recomendaciones.....	27
XII. Anexos	28
XIII. Bibliografía.....	32

RESUMEN

El nacimiento pretérmino ocurre en 7 a 10% de todos los embarazos. La prevalencia actual ha incrementado, probablemente por gestación múltiple, intervención obstétrica, y el estimado de edad gestacional por ultrasonido. Los recién nacidos pretérmino pueden sufrir de numerosas complicaciones, la más importante es el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), siendo frecuentemente la enfermedad más aguda en los recién nacidos pretérmino.

La causa primaria del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la cantidad insuficiente de surfactante pulmonar debido a la inmadurez del sistema productor de este. Las manifestaciones de esta enfermedad son causadas por la atelectasia alveolar difusa, edema, y lesión celular. Un recién nacido pretérmino con SDR tiene signos poco después de nacer, caracterizados por taquipnea, retracción xifoidea, tiraje intercostal, aleteo nasal, quejido y cianosis. La imagen radiográfica clásica es un volumen pulmonar disminuido con un patrón reticulogranular difuso y broncograma aéreo.

La maduración del pulmón fetal es acelerada por hormonas. Los agentes que aceleran la maduración del pulmón son corticoesteroides, hormonas tiroideas, factores del crecimiento y AMPc. A diferencia de estos, la insulina o la hiperglucemia al parecer retrasan la maduración pulmonar. Los glucocorticoides aceleran parámetros del desarrollo pulmonar fetal producen cambios anatómicos como alveolos de mayor tamaño y tabiques interalveolares más delgados, incremento en el número de cuerpos laminares en los neumocitos tipo II alveolares y en el número de estos y una mayor síntesis de los fosfolípidos de la sustancia tensoactiva.

En mujeres en las cuales no se ha presentado el parto pretérmino, pero continúan en riesgo es una práctica común administrar dosis repetidas de esteroides cada 7 a 10 días. Observaciones recientes en recién nacidos pretérmino nacidos más de siete días posteriores a el último esquema de esteroides antenatales muestran que la eficacia del tratamiento fue sostenido (McNamara M, et. Al, obstetr Gynecol, 1998).

“INFLUENCIA DE LOS ESTEROIDES PRENATALES SOBRE LA MADURACIÓN PULMONAR Y LA INCIDENCIA DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Frecuentemente se administran esquemas de esteroides antenatales a madres con embarazos con riesgo de prematurez. De acuerdo a los estudios que se han realizado, se ha observado que el mejor efecto de los esteroides prenatales con respecto a la disminución de la severidad e incidencia del síndrome de dificultad respiratoria se observa a partir de las 24 horas al día siete posterior a la administración de la última dosis. Consideramos bajo esta premisa que es posible que el efecto promotor de la maduración pulmonar persista más allá del séptimo día posterior a la administración del esquema inicial sin necesidad de repetir los esquemas, lo que potencialmente puede resultar en daños a los Recién Nacidos a corto y largo plazo.

ANTECEDENTES

El desarrollo embrionario del traqueo bronquial inicia como una saliente ventral del intestino primitivo, que lleva a la formación del brote embriónico pulmonar. El brote pulmonar subsecuentemente se divide y ramifica, penetrando al mesénquima y progresando hacia la periferia. El desarrollo pulmonar se divide en cinco fases. Embrionaria de la 3- 6 SDG, en la cual hay desarrollo de la vía aérea proximal. Seudoglandular 6-16 SDG, con desarrollo de la parte distal de la vía aérea de conducción, se desarrollan las primeras 20 generaciones. Canalicular 16- 26 SDG, formación de bronquiolos, generaciones 20 a 23, se desarrollan capilares pulmonares. Sacular 26-36 SDG, donde hay alargamiento y expansión de los espacios aéreos periféricos con formación de sacos similares a los alvéolos con paredes gruesas, además de la formación del sistema de surfactante. Alveolar 36 SDG a 8 años de edad, adelgazamiento de las paredes saculares, convirtiéndose así los sáculos en alvéolos. (1)

La deficiencia o disfunción del surfactante pulmonar juega un papel crítico en la patogénesis de patologías respiratorias en el periodo neonatal.

El surfactante pulmonar está compuesto de manera primaria de los fosfolípidos fosfatidilcolina (70-80%) y fosfatidilglicerol (5-10%). La fosfatidilcolina se produce en las células epiteliales tipo II usando substrato extracelular y el glucógeno almacenado que se acumula en las células pretipo II del pulmón fetal. (2)

Aproximadamente 60% de la fosfatidilcolina en el surfactante está desaturada; en esta, ambos ácidos grasos están saturados. El ácido graso primario saturado es el ácido palmítico; así que el mayor componente del surfactante es la dipalmitoilfosfatidilcolina, componente que es la causa de las bajas tensiones de superficie y de la estabilidad de la monocapa.

Aunque los lípidos constituyen más del 90% de la masa del surfactante, hay al menos tres proteínas específicas del surfactante que son críticas para la función del mismo. La SP-A es una proteína glucosilada que está presente en la mielina tubular y regula la secreción de fosfolípidos del surfactante y la recaptación y también aumenta las defensas de los pulmones. Dos pequeñas proteínas hidrofóbicas, SP-B y SP-C, son sintetizadas y secretadas a los alveolos por los neumocitos tipo II, las cuales permanecen asociadas a los lípidos y son reguladores críticos de la adsorción y comportamiento de los fosfolípidos.

(3)

A pesar de los avances en la tecnología médica el nacimiento pretérmino, que ocurre en 7 a 10% de todos los embarazos, continúa siendo una causa para un mayor índice de morbilidad y mortalidad infantil. La prevalencia actual de nacimientos pretérmino ha incrementado, probablemente por gestación múltiple, intervención obstétrica, y el estimado de edad gestacional por ultrasonido. Los recién nacidos pretérmino pueden sufrir de numerosas complicaciones incluyendo hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrosante (ECN), sepsis, persistencia de conducto arterioso (PCA), retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar (DBP), y la más importante, es el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), siendo frecuentemente la enfermedad más aguda en los recién nacidos pretérmino. (4)

La causa primaria del síndrome de dificultad respiratoria, llamado también enfermedad de membrana hialina, es la cantidad insuficiente de surfactante pulmonar debido a la inmadurez del sistema productor de surfactante. Las manifestaciones de esta enfermedad son causadas por la atelectasia alveolar difusa, edema, y lesión celular. Subsecuentemente, las proteínas séricas que inhiben la función del surfactante se filtran al interior del alveolo. El incremento en el contenido de agua, mecanismos inmaduros para la eliminación de líquido del pulmón, y un área disminuida para intercambio gaseoso típica de un pulmón inmaduro, contribuyen a la presencia de la enfermedad.

Los factores que afectan el desarrollo pulmonar al nacimiento incluyen la prematuridad, diabetes materna, y factores genéticos. Las malformaciones torácicas que causan hipoplasia pulmonar como hernia diafragmática, también pueden incrementar el riesgo de la deficiencia de surfactante. Un recién nacido pretérmino con SDR tiene signos poco después de nacer, caracterizados por taquipnea, retracción xifoidea, tiraje intercostal, aleteo nasal, quejido y cianosis. La imagen radiográfica clásica es un volumen pulmonar disminuido con un patrón reticulogranular difuso y broncograma aéreo.

El manejo de un recién nacido con SDR es prevenir la hipoxemia y acidosis, optimizar el manejo de líquidos, reducir las demandas metabólicas, prevenir el empeoramiento de la atelectasia y el edema pulmonar, minimizar el daño oxidativo, y minimizar el daño pulmonar causado por la ventilación mecánica. (5)

Es posible estimar la madurez pulmonar de los productos en gestación a través del análisis del líquido amniótico obtenido por amniocentesis. La relación lecitina-esfingomielina (L/S) se realiza mediante cromatografía. En general, el riesgo de SDR es muy bajo si la relación L/S es mayor de 2.0. Las excepciones a la predicción de madurez pulmonar con valores de relación L/S mayores de 2.0 son los hijos de madres diabéticas debido al retraso conocido en la maduración pulmonar derivado de hiperglucemia e hiperinsulinismo en el feto; asfixia perinatal, así como eritroblastosis fetal. Las posibles excepciones son Restricción en el Crecimiento Intrauterino (RCIU), preeclampsia, abrupción placentaria, e hidrops fetal. (6)

Los contaminantes como meconio y sangre afectan la interpretación de los resultados. Mediante la utilización en el laboratorio del reactivo FLM II se mide la relación surfactante/albúmina usando polarización fluorescente, los valores menores de 40 mg/gr delimitan inmadurez, indeterminado de 40 a 59 mg/gr, y maduros con valores mayores o iguales a 60mg/gr (6)

Desde hace algún tiempo se sabe que la maduración del pulmón fetal es acelerada por hormonas. Los agentes que aceleran la maduración del pulmón son corticoesteroides, hormonas tiroideas, factores del crecimiento y AMPc. A diferencia de estos, la insulina o la hiperglucemia al parecer retrasan la maduración pulmonar.

Hay innumerables pruebas de que las hormonas circulantes intervienen de manera determinante en el ritmo final de la maduración pulmonar, pero la evidencia en cuanto a que en realidad desencadenen la producción de la sustancia tensoactiva (surfactante) es menos convincente. No se sabe si la maduración del neumocito tipo II es desencadenada por factores liberados de células vecinas de la matriz extracelular o por activación de genes dentro del propio neumocito. Es probable que la maduración pulmonar sea iniciada por factores endócrinos y acelerada y regulada más tarde por hormonas circulantes.

Los Glucocorticoides aceleran parámetros del desarrollo pulmonar fetal producen cambios anatómicos como alveolos de mayor tamaño y tabiques interalveolares más delgados, incremento en el número de cuerpos laminares en los neumocitos tipo II alveolares y en el número de estos y una mayor síntesis de los fosfolípidos de la sustancia tensoactiva. (7)

Las primeras observaciones acerca de la influencia hormonal en la maduración de órganos, se remontan a 1953 cuando Moog estudió el efecto del sistema hipófisis adrenal en la diferenciación de la fosfatasa en el duodeno de ratones lactantes. Luego Buckingham y colegas en 1968, consideraron que el desarrollo del pulmón podría ser análogo al desarrollo del intestino. Estas investigaciones fueron ignoradas en su mayor parte hasta 1969, cuando Liggins, obstetra de Nueva Zelanda, estudiando la influencia de los Glucocorticoides en el momento del parto en corderos, observó que algunos de los que habían recibido Glucocorticoides eran viables a una edad más temprana de lo que podía esperarse; por lo que decidió junto con Howie, realizar el primer estudio con administración de esteroides a RN pretérmino, este estudio continuo y se publicó en 1972; los resultados fueron, incidencia de SDR en el grupo tratado de 24.1% (comparado con 31.8% en el grupo control), 3.6% (comparado con 33.3%), y 2.2% (comparado con 9.4%) en menos de 24hrs, 2 a 7 días, y 7 días o más antes del nacimiento respectivamente. Observo que pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM) por 48hrs tenían el mismo beneficio en la reducción de SDR que los que tenían membranas íntegras. (8)

El mecanismo de acción de los Glucocorticoides en los pulmones es semejante al de estas sustancias en otros tejidos. Después de penetrar en el neumocito, los Glucocorticoides se ligan a receptores específicos en el citoplasma; el complejo receptor-glucocorticoide después es translocado o llevado al núcleo, sitio en que interactúa por un mecanismo no conocido del todo con DNA. Los genes que codifican proteínas específicas son transcritos y como resultado se produce RNA mensajero específico, sustancia que penetra en el citoplasma, y entonces la secuencia proteínica que codifica es traducida a los ribosomas. La afinidad de los glucocorticoides por el receptor de estas sustancias en el pulmón suele ser similar a la de otros tejidos; la dexametasona y la betametasona poseen una mayor afinidad que los corticoides naturales como cortisol, cortisona y dihidrocorticosterona. Los glucocorticoides poseen otros efectos en el pulmón fetal además de intensificar la producción de sustancia tensoactiva. Estimulan el desarrollo anatómico, el número de receptores beta-adrenérgicos y la producción de colágena y elastina, estos últimos componentes no tensoactivos de la distensibilidad pulmonar. Los corticoides deben estar indicados en mujeres en riesgo de parto pretérmino, tanto para el espontáneo como para el electivo. Su administración debe realizarse entre la semana 34 a 37 en presencia de inmadurez pulmonar documentada. (7)

Los esteroides administrados durante el embarazo se unen a las proteínas transportadoras en la circulación materna y fetal que es compleja e involucra un equilibrio entre las formas libre y unida. La betametasona y la dexametasona se unen menos que el cortisol a las globulinas y además la enzima 11 beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa presente en la placenta y que tiene la función de limitar el acceso de los esteroides al feto inactivándolos, tiene poca afinidad por estas. Solamente la forma libre ingresa a la célula y se une a un receptor específico. La presencia o ausencia de estos receptores determina que un tejido particular responda o no al estímulo del esteroide y su número limita la concentración hormonal máxima a medida que los receptores son copados.

El aumento en la velocidad de transcripción de genes específicos posterior a la administración de esteroides se inicia aproximadamente una hora después de su administración, y el máximo de incremento en el contenido de RNAm y proteínas se da 24 y 48hrs respectivamente. Los regímenes recomendados usualmente conllevan a una ocupación aproximada del 75% de los receptores disponibles, lo que produce una respuesta fetal en los órganos blanco cerca del máximo y por lo tanto no se justifican dosis más altas o más frecuentes. (8)

Liggins y Howie en 1974, realizaron un estudio al azar para evaluar los efectos de la betasona administrada a la madre, 12mg por vía intramuscular en dos dosis con intervalo de 24hrs, para prevenir la dificultad respiratoria en el neonato pretérmino dado a luz posteriormente. Los niños nacidos antes de las 34 SDG tuvieron una incidencia significativamente menor de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal por enfermedad de membrana hialina cuando el nacimiento se retrasó durante por lo menos 24 horas después del curso de betametasona administrado a la madre y hasta durante 7 días después de completado el tratamiento con el esteroide. (9)

Este estudio sirvió para estimular más de 20 años de investigación sobre la maduración fetal, que culminaron en 1995 con una declaración de consenso en cuanto al uso de corticoesteroides como tratamiento promotor de la maduración pulmonar fetal por parte de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU (NIH Consensus Development Panel, 1995). (9)

En 1976 se inició un estudio sobre el tratamiento con corticoesteroides, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EU, cuyos resultados se publicaron en 1981. Este estudio aleatorizado, multicéntrico, colaborativo y doble ciego incluyó cerca de 8000 mujeres identificadas en trabajo de parto pretérmino. Se identificaron 696 mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino. Las mujeres asignadas al tratamiento con esteroides recibieron dexametasona por vía intramuscular a una dosis de 5mg cada 12 horas hasta un total de 4 dosis. Se dispuso de un total de 720 neonatos para el análisis. Una proporción significativamente menor de neonatos del grupo tratado con esteroides desarrolló SDR (13 vs. 18%, $p < 0.05$). Es muy importante señalar que más del 80% de cada grupo en estudio no desarrolló dificultad respiratoria. La mortalidad neonatal no fue reducida por el tratamiento. Se obtuvieron resultados similares en un estudio multicéntrico aleatorio con betametasona realizado en Reino Unido entre 1975 y 1978 (Gamsu y col. 1989).

En 1985 Se realizó en Washington D.C. una reunión de trabajo sobre enfoques para la prevención de dificultad respiratoria neonatal, con el objeto de revisar los resultados del estudio colaborativo (Avery y col. 1986). El grupo de colegas estuvo de acuerdo en que no se hallaron diferencias en términos de la función cognitiva, motora o neurológica cuando 406 de los niños del estudio fueron seguidos hasta los 36 meses de vida. Lo cual sugiere que el tratamiento con esteroides no afectó en forma adversa el desarrollo neurológico posterior en el corto plazo. También llegaron a la conclusión de que la dexametasona parecía ser beneficiosa solo en el feto del sexo femenino de más de 30 semanas y cuando el lapso entre el tratamiento y el parto superaba las 24 horas. Este tratamiento no fue útil en los embarazos múltiples. (9)

Los corticoesteroides prenatales tienen un claro efecto en los niños que nacen entre las 28 y 34 semanas de gestación, sin embargo, su utilidad es controvertida en aquellos que nacen antes de las 28 semanas. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides prenatales en menores de 34 SDG, mejora el pronóstico, disminuyendo en un 50% el riesgo de desarrollar SDR y en 40% la tasa de mortalidad. (10)

En los recién nacidos menores de 28 SDG a los cuales se les administra corticoesteroide prenatal, no disminuye la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, pero sí su gravedad. Kari y colaboradores, realizaron un estudio multicéntrico aleatorio con dexametasona contra placebo en embarazos menores de 32 semanas. El tratamiento con dexametasona disminuyó los requerimientos de surfactante exógeno, oxígeno suplementario y ventilación mecánica. Se demostró que los neonatos tratados tenían una presión arterial media mayor durante los primeros tres días después del nacimiento. (11)

En el grupo tratado hubo también una menor incidencia de HIV y de leucomalacia periventricular. La protección cerebral conferida por la dexametasona ocurrió en neonatos nacidos menos de 24 horas después de su administración, reforzando el concepto de que los esteroides prenatales son de utilidad aun cuando el nacimiento es inminente. Estos hallazgos sugieren el hecho de que el efecto protector de la dexametasona contra las complicaciones cerebrales es independiente de la inducción de madurez pulmonar fetal, afectando quizá la madurez de la matriz germinal de los vasos y del sistema cardiovascular, previniendo la hipotensión neonatal que predispone a la isquemia y hemorragia cerebral. El beneficio del tratamiento con dexametasona fue evidente en neonatos que nacieron de 1 a 14 días después del tratamiento prenatal inicial, estos resultados son consistentes con la evidencia que sugiere que el efecto protector de los glucocorticoides contra el SDR y la enfermedad pulmonar crónica (EPC) no depende solamente del incremento en la síntesis de surfactante, sino también de la maduración estructural de los pulmones, el incremento en la resistencia a la lesión pulmonar y en la mejora en la adaptación cardiopulmonar. (11)

En lo que respecta al intervalo entre la administración de corticoides prenatales y un efecto significativo en el pulmón, Ikenami y colaboradores demostraron que en ovejas pretérmino, el intervalo de exposición mínimo entre el esteroide y el nacimiento es de 8 a 15hrs. Por otra parte se ha demostrado que la síntesis de fosfatidilcolina del surfactante incrementa en un 40% por dosis de glucocorticoide y se duplica después de dos dosis. (12)

En una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane realizado en 2001 (13), Crowley documentó 18 ensayos clínicos controlados donde se empleó dexametasona, betametasona o hidrocortisona en comparación con placebo. Se concluyó que el tratamiento con corticoides prenatales reduce la mortalidad, el SDR y la HIV en recién nacidos pretérmino. Estos beneficios se extienden a un amplio rango de edades gestacionales y no están limitados por el sexo fetal o la raza. Aunque los efectos benéficos de los corticoides son máximos después de las 24hrs de iniciar el tratamiento, el tratamiento con menos de 24hrs de duración puede mejorar los resultados. Los datos derivados de los ensayos clínicos donde se emplea surfactante postnatal indican que los beneficios del mismo se incrementan por la administración prenatal de corticoides. La administración de corticoides a las dosis adecuadas no mostró efectos adversos, y debido a la reducción sustancial de la morbilidad y mortalidad neonatal esperada en los RN pretérmino que reciben corticoides prenatales, todo esfuerzo debe realizarse para dar dicho tratamiento a las madres antes del nacimiento pretérmino, sea este el resultado de trabajo de parto pretérmino o de un nacimiento pretérmino electivo. El tratamiento debe iniciarse una vez que la mujer se presenta con cualquier síntoma o signo que haga sospechar que puede tener un parto pretérmino o la necesidad potencial de un nacimiento electivo, en vez de esperar hasta que el diagnóstico sea indudable. El tratamiento debe iniciarse aunque el parto parezca inminente. No hay evidencia que apoye o condene el uso de dosis repetidas una semana después del curso inicial de esteroides en mujeres que continúan embarazadas pero aun con riesgo de parto pretérmino. (13)

La administración de corticoides prenatales y el tratamiento postnatal con surfactante son dos estrategias muy eficaces que han mejorado la supervivencia y la morbilidad a corto y largo plazo de los RNMBP. En Europa su uso se ha generalizado, de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Los corticoides prenatales no solo inducen la maduración pulmonar fetal sino que maduran también las funciones del sistema digestivo, cardiovascular, renal, cutáneo y cerebral; traduciéndose en menores tasas de enterocolitis necrosante, y HIV, mayor estabilidad hemodinámica y menor pérdida salina renal y acuosa cutánea. El uso concomitante de corticoides prenatales y surfactante tiene efectos benéficos sobre la morbilidad neonatal, pero tampoco modifica las tasas de EPC. (14)

La conferencia de consenso de los NIH de EEUU emitió una recomendación general para el uso de Glucocorticoides para la inducción de madurez pulmonar en los fetos con alto riesgo de parto pretérmino (7). La dosis óptima ha sido fijada en dos dosis de 12mg de betametasona por vía intramuscular con intervalo de 24 horas, o cuatro dosis de 6mg de dexametasona por vía intramuscular con intervalo de 12 horas. No hay eficacia probada de ningún otro régimen (7). La betametasona tiene un efecto ligeramente mayor que la dexametasona en la reducción del SDR (OR de 0.49 y 0.55, respectivamente). La disminución de la mortalidad es solo significativa para la betametasona con un OR de 0.52, comparado con 0.89 de dexametasona (IC95% x1, x2). Estos esquemas terapéuticos culminan en la ocupación de 75% de los receptores, proveyendo de una inducción cerca del máximo de la respuesta a los corticoides prenatales mediada por receptores en tejidos fetales. El procedimiento puede iniciarse en la semana 26 o 27 de gestación. El 80% de los fetos logra un índice L/E mayor de 2 después de dos semanas de tratamiento. (7)

Hay variación en el uso internacional de los esteroides: solo 45% de las pacientes embarazadas recibieron esteroides antenatales antes del parto pretérmino de acuerdo a un estudio en nueve hospitales escoceses. Noventa y siete por ciento de los obstetras australianos prescribirían esteroides antenatales en presencia de un trabajo de parto sin complicaciones, mientras que en un estudio en Norteamérica en 27 hospitales, se encontró que 30% de las mujeres elegibles recibieron esteroides antenatales. De acuerdo a un estudio reciente de 210 unidades obstétricas en Inglaterra, 98% de las mujeres en riesgo de nacimiento pretérmino recibieron esteroides antenatales profilácticos.

En mujeres en las cuales no se ha presentado el parto pretérmino, pero continúan en riesgo es una práctica común administrar dosis repetidas de esteroides cada 7 a 10 días. Esta práctica ha aumentado debido a la evidencia de diversos estudios que sugieren que el nacimiento posterior a los siete días de la administración de los esteroides maternos, no tiene una incidencia menor de SDR, lo cual implica que el efecto del tratamiento es de vida corta. Observaciones más recientes en recién nacidos pretérmino nacidos mas de siete días posteriores a el último esquema de esteroides antenatales muestran que la eficacia del tratamiento fue sostenido (McNamara M, et. Al, *obstetr Gynecol*, 1998). (15)

El efecto de los esteroides antenatales administrados más de siete días previos al nacimiento es desconocido. La revisión sistemática de Crowley mostró una reducción del SDR en los fetos nacidos más de siete días después de administrado el esquema de esteroides antenatales, sin embargo, esta reducción tuvo una significancia estadística marginal (OR 0.41, IC95% 0.18, 0.98). Esto es posiblemente debido al hecho de que este grupo incluyó pocos fetos y el riesgo de SDR era bajo. (4)

En un estudio realizado recientemente con 216 pacientes que fueron estudiados en un análisis prospectivo observacional, no se encontraron diferencias en las complicaciones neonatales (SDR, HIV) para ninguno de los recién nacidos obtenidos 8 a 14 días después de la exposición materna a esteroides antenatales comparados con aquellos nacidos en los primeros siete días de la exposición. (16)

En un estudio aleatorizado controlado se incluyeron 37 recién nacidos (edad gestacional promedio 32.5SDG) hijos de madre a las cuales se les administró un solo esquema de betametasona y dosis de placebo semanales y de madres con administración semanal esquema de betametasona hasta la 34 SDG. Se realizó medición de la capacidad residual funcional (CRF) en los recién nacidos y la compliancia a las 48 horas de vida. No se observó diferencia significativa en la CRF (28.5 vs. 27.5 ml/kg) o en la compliancia entre el grupo de recién nacidos que recibieron una sola dosis de esteroide antenatal de aquellos que recibieron cursos semanales de esteroides hasta el nacimiento. (17)

OBJETIVOS

1. Evaluar la efectividad de la administración de corticoesteroides sistémicos a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG como promotor de la maduración pulmonar, con disminución de la incidencia de SDR en el RN aún después de 7 días de su administración.
2. Valorar la efectividad de la administración de corticoesteroides sistémicos a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG para la disminución en la severidad del SDR por deficiencia de surfactante en RN aún después de 7 días de su administración.
3. Evaluar si la administración de un máximo de 2 esquemas de corticoesteroides a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG otorga el mismo beneficio como promotor de la maduración pulmonar, como factor para la disminución de la incidencia y severidad del SDR por deficiencia de surfactante que la administración de tres o más esquemas.

HIPOTESIS

1. La administración de corticoesteroides sistémicos a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG promueve adecuadamente la maduración pulmonar en el RN aún después de 7 días de la administración de la última dosis.
2. La administración de corticoesteroides sistémicos a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG disminuye la incidencia y severidad del SDR en el RN por deficiencia de surfactante aun después de 7 días de la administración de la última dosis.
3. La administración de un máximo de 2 esquemas de corticoesteroides a madres con amenaza de parto pretérmino de 26 a 34 SDG es igualmente efectiva que el empleo de un número mayor de esquemas, como promotor de maduración pulmonar y prevención de la incidencia y severidad del SDR en RN por deficiencia de surfactante.

JUSTIFICACION

Con base a lo anteriormente expuesto, consideramos pertinente analizar el impacto en los recién nacidos, de la administración de esteroides por vía sistémica a las madres que acuden con amenaza de parto pretérmino al Hospital Ángeles Lomas. La mayoría de los estudios revisados señalan que la maduración pulmonar ocurre a partir de las 24 horas después de la administración de los esteroides y hasta 7 días después.

No existen en la literatura internacional ni nacional, datos concluyentes sobre la efectividad para la disminución de la incidencia y gravedad del SDR de los esteroides más allá de 7 días después de su administración si no ha ocurrido el nacimiento. Es posible que perduren los efectos del último esquema de esteroides aun después de dicho periodo sin que exista necesidad de administrar un nuevo esquema. Dentro del Hospital Ángeles Lomas no existe uniformidad en el número de esquemas administrados a las madres con amenaza de parto pretérmino por lo que consideramos importante revisar la experiencia a este respecto en los nacimientos pretérmino registrados durante 2006. El presente estudio pretende evaluar la utilidad y eficacia de la administración de los corticoesteroides como promotores de maduración pulmonar.

La importancia de la realización de este estudio, es determinar si existe algún beneficio en el recién nacido de 26 a 34 SDG en la severidad del síndrome de dificultad respiratoria cuando se le administra a la madre un esquema de esteroides prenatales y el nacimiento ocurre después de siete días posteriores a la última dosis.

METODOS

a) TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

- I. Estudio Transversal, observacional
- II. Propósito: Analítico
- III. Unidad de análisis: individual
- IV. Colección de datos: Prospectivo
- V. Selección de datos: Incidentes
- VI. Interrelación de la muestra: Independiente

b) LUGAR DE REALIZACIÓN

1. Hospital Ángeles Lomas, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
2. Periodo comprendido del 1° de Marzo del 2006 al 1° Agosto del 2006.

c) UNIVERSO DE TRABAJO

1. Todos los recién nacidos pretérmino de 26 a 34 SDG nacidos en el Hospital Ángeles Lomas del periodo comprendido del 1° de Marzo del 2006 al 1° de Septiembre del 2006.

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN

I. INCLUSION

1. Recién nacidos pretérmino entre las 26 y 34 SDG.
2. Recién nacidos Pretérmino de 26 a 34 SDG cuyas madres hayan recibido una o mas dosis de esteroides prenatales.
3. Recién nacido Pretérmino de 26 a 34 SDG producto de embarazo único o múltiple.

II. EXCLUSION

- 1) RPM de más de 24 horas.
- 2) Malformaciones congénitas mayores.
- 3) Asfixia
- 4) Corioamnioitis
- 5) Infecciones prenatales del recién nacido.
- 6) Patología materna asociada descompensada
- 7) Síndromes genéticos.
- 8) Hijo de madre diabética
- 9) Hijo de madre con uso de drogas
- 10) Hipotiroidismo materno no controlado

III. ELIMINACION

1. Datos inexactos sobre el tiempo entre la administración de esteroides antenatales y el nacimiento.
2. Muerte.

e) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por tratarse de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, sin maniobra experimental, donde se incluirán todos los casos de parto pretérmino que se ajusten a los criterios de inclusión, no se requiere un cálculo de tamaño de muestra.

f) DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se incluyó a todos los casos de embarazos pretérmino en edad gestacional entre 26 y 34 SDG que recibieron esquemas de maduración pulmonar. La alumna de Neonatología verificó todos los días el censo de ingreso a la Unidad Toco quirúrgica. Los casos que cumplieron con los criterios de inclusión se incorporaron al estudio. Una vez detectado un caso para estudio se registraron los datos del nacimiento, vía de nacimiento, número de dosis de esteroide, evaluación de Apgar, Silverman-Andersen y Ballard para cálculo exacto de edad gestacional. A todos los RN se les realizó valoración de Silverman Andersen al nacer y cada 8 horas por las primeras 72 horas de vida; se tomó radiografía de tórax al nacer, se monitorizó la fase de ventilación requerida, el FiO₂ de oxígeno utilizado y el número de horas de oxígeno requerido. Se solicitó gasometría arterial o arterializada en caso de Silverman Andersen igual o mayor de 4, incremento en el requerimiento de oxígeno en cualquier momento posterior al nacimiento, utilizando los mismos parámetros para la toma de una nueva radiografía.

Se valoró la presencia de dificultad respiratoria en el recién nacido mediante Silverman- Andersen que incluye la presencia o ausencia de aleteo nasal, quejido respiratorio, tiraje intercostal, disociación torazo-abdominal y retracción xifoidea. Además se vigiló la frecuencia respiratoria del recién nacido.

En caso de toma de gasometría arterial o arterializada bajo los parámetros mencionados, se realizó el cálculo de gradiente arterio-alveolar (patológico < 0.22), Índice de oxigenación (IO) (patológico > de 15), y diferencia alveolo- arterial (patológico > 250)

En la Radiografía de tórax se analizó la presencia de datos compatibles con enfermedad de membrana hialina como infiltrado reticulogranular, broncograma aéreo, volumen pulmonar disminuido.

Se definió como éxito de la administración de glucocorticoides si se evita la administración de surfactante exógeno al nacimiento.

1. Inició el 1° de Marzo del 2006.
2. Terminó el 1° de Agosto 2006
3. Parámetros de observación: hoja de recolección de datos que incluye variables dependientes e independientes, ver anexo de variables operacionales.
4. Valoración de Silverman Andersen al nacer y posteriormente cada 8hrs hasta cumplir 72hrs de vida.
5. Valoración de horas de requerimiento de oxígeno del paciente en cada fase ventilatoria.
6. Toma de radiografía de tórax al nacer, vigilando datos radiológicos de membrana hialina, y toma posterior de radiografía si presenta el paciente incremento en el trabajo respiratorio o necesidad de incremento en los requerimientos de FiO₂ en fase I o II de ventilación.
7. Valoración de gasometría arterial o arterializada en pacientes con S/A mayor o igual a 4, incremento en requerimiento de O₂ mas de 60% en fase I o II y presencia de Rx de tórax con datos compatibles con enfermedad de membrana hialina.; realización de índice de oxigenación, gradiente arterio- alveolar y diferencia alveolo- arterial, para determinar insuficiencia respiratoria, la asistencia ventilatoria requerida, y administración de surfactante con número de dosis necesarias.
8. Dos grupos de pacientes
 - a) Grupo uno: (control) recién nacidos pretérmino de 26 a 34SDG con administración de esteroides antenatales y nacimiento en los primeros siete días posteriores a la administración de la última dosis.
 - b) Grupo dos: (casos) recién nacidos pretérmino de 26 a 34 SDG con administración de esteroides antenatales y nacimiento posterior a siete días de la administración de la última dosis.
9. Registro de Covariables.

VARIABLES

I. INDEPENDIENTES: Administración de esteroides antenatales. Se asignan grupos de acuerdo al nacimiento antes o después de 7 días de la administración de la última dosis. Número de dosis administradas.

II. DEPENDIENTES: Desarrollo de dificultad respiratoria Valoración por Silverman-Andersen, Severidad de la dificultad respiratoria con valoración cada 8 horas por las primeras 72 horas de vida del Silverman-Andersen, FiO2 requerido por el paciente y las horas de requerimiento, fase de ventilación, y/o administración surfactante exógeno.

III. CONFUSORAS: Se considerarán como variables confusoras, covariables o variables de ajuste las siguientes:

- Edad gestacional
- Tipo de nacimiento
- Peso
- Apgar
- Tipo de reanimación
- Temperatura
- Género
- Ballard
- # Esquemas de esteroides

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad gestacional Al nacimiento	Semanas de gestación del Producto mediante Nuevo Ballard	Cuantitativa continua	26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33...
Sexo	Genero del paciente	Cualitativa dicotómica	Femenino....1 Masculino...2
Tipo de nacimiento	Vía de obtención del producto	Cualitativa dicotómica	Parto.....1 Cesárea.....2
Eutocia	Nacimiento sin La presencia de Trauma obstétrico	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2
Peso	Peso del paciente Expresado en gramos	Cuantitativa continua	1000gr, 2000gr....
Temperatura	Temperatura Corporal del Paciente Expresada en Grados centígrados	Cuantitativa continua	37, 38, 39°C
Frecuencia respiratoria	Cantidad de respiraciones del paciente en la primera hora de vida	Cuantitativa discontinua	20, 30, 40

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Tipo de reanimación	Reanimación neonatal requerida por el paciente al nacimiento	Cualitativa	Basica.....1 PPI.....2 PPI y masaje cardiaco.....3 PPI, masaje cardiaco y medicamentos.....4
Hemorragia antenatal	Presencia de hemorragia materna previo al nacimiento	Cualitativa dicotómica	Si..... 1 No.....2
Diabetes materna	Antecedente Materno de Diabetes Mellitas previa al embarazo O diabetes Gestacional descontrolada	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2
Apgar menor De 3 a los 5 Minutos	Calificación de 0 a 10, que se realiza al Minuto y a los Cinco minutos De vida, Valorando las Condiciones Perinatales y El resultado De las maniobras De la preanimación Neonatal, Respectivamente. Se toma como Parámetro la Calificación Menor de 3 a Los 5 minutos Como probable Indicador de Asfixia perinatal Y por lo tanto Criterio de Exclusión.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Ruptura de membranas	Presencia de ruptura de amnios mayor de 24hrs.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No....2
Malformaciones Congénitas mayores	Presencia de malformaciones que por ser mayores pudieran provocar problemas respiratorios.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No....2
Días de nacimiento posteriores a la administración de ultima dosis de esteroide	Se agruparán los pacientes en dos grupos de acuerdo a los días que pasaron desde la última dosis de esteroide hasta el nacimiento	Cualitativa dicotómica	Menos de 7 días....1 Más de 7 días.....2
Numero de dosis de esteroide	Número de dosis de esteroide utilizada en cada paciente de cada grupo	Cuantitativa discontinua	1, 2, 3, 4, 5,
Silverman - Andersen	Escala utilizada para valorar la dificultad. Incluye quejido Respiratorio, Tiraje intercostal, Disociación Toracoabdominal, Aleteo nasal, Retracción xifoidea, Siendo el puntaje Menor 0 (sin datos y el mayor de 10. Se valora al nacer y cada 8hr hasta 72hr de vida.	Cuantitativa discontinua	0, 1, 2, 3, 4

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Horas de requerimiento De oxígeno	Tiempo de requerimiento de oxígeno En cada fase De ventilación Tomando en Cuenta hasta El retiro de Cámara Cefálica, Debido a que O2 indirecto No es medible.	Cuantitativa discontinua	1, 2, 3, 4, 5
Radiografía De tórax Al nacer	Rx de tórax tomada al nacer Valorando datos De membrana Hialina (Patrón reticulogranular Fino generalizado, Broncograma aéreo Volumen pulmonar Disminuido.	Cualitativa dicotómica	Sin membrana hialina.....1 Con membrana hialina.....2
Rx de tórax Posterior al Nacimiento	Rx tomado posterior al nacimiento si Presento el Paciente incremento De la dificultad Respiratoria valorado Como S/A mayor o Igual a 4 y si Aumentaron los Requerimientos de Oxígeno.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Requerimiento de concentración de oxígeno	Requerimiento de FiO2 en la primera hora de vida en fase I. Parámetro para Justificar la Toma de nueva Rx y gasometría.	Cualitativa dicotómica	Menor de 60%.....1 Mayor de 60%.....2
gasometría arterial o arterializada	Gasometría tomada en caso de S/A mayor de 3 y requerimiento de oxígeno mayor de 60% en fase I y/o fase II. Calculo de gradiente arterio-alveolar y diferencia alveolo-arterial para valoración de administración de surfactante exógeno.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2
Administración De surfactante	Necesidad de administración De surfactante Exógeno con Con gradiente a-A < 0.22.	Cualitativa dicotómica	Si.....1 No.....2
Número de Dosis de Surfactante	Número de dosis de surfactante Exógeno Administradas Con valoración Gasométrica del Paciente cada 6 Horas en las Primeras 24hrs	Cuantitativa discontinua	1,2,3.....

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizó una hoja de recolección de datos en el programa Excel de Microsoft Office 2003 y se realizó el análisis estadístico en programa SPSS 10 para Windows.

Las variables continuas de distribución normal se evaluaron mediante prueba de T de Student. Las variables categóricas o continuas de distribución no normal se analizaron mediante prueba de U de Mann y Whitney. Las diferencias de proporciones se evaluaron mediante Chi cuadrado (X^2).

Para fines de análisis se conformaron dos grupos. Nacimiento del producto dentro de los primeros 7 días posteriores a la última dosis de esteroides vs. nacimiento después de 7 días. Se analizó el número de esquemas de esteroides prenatales administrados a los RN Pretérmino de 26 a 34 SDG. Los recién nacidos pretérmino que recibieron 1 o 2 esquemas se compararon con los RN que recibieron más de 2 esquemas en términos de nacimiento antes o después de 7 días de la última dosis, así como desarrollo y severidad de dificultad respiratoria y necesidad de administración de surfactante.

En base a los grupos conformados se comparó de manera bi-variada las características generales de cada grupo. Se estimaron Razones de Momios crudas a partir de tablas 2x2 de acuerdo a los grupos generados en relación con las variables confusotas.

Aquellas variables que resultaron asociadas de manera significativa con el nacimiento después de los 7 días de la administración de esteroides, o bien que se relacionen con la prevención del SDR o menor severidad de éste, se incorporaron a modelos de Regresión Logística Múltiple para determinar el papel de cada una de dichas variables de manera multivariada en la promoción de la maduración pulmonar y/o prevención del SDR.

RESULTADOS

Se realizó estudio observacional con 19 pacientes, de los cuales todos cumplieron con los criterios de inclusión (n=19).

Del total de pacientes incluidos en el estudio el 52.6% son del sexo femenino (10) y 47.3% del sexo masculino (9).

El tipo de nacimiento de los pacientes estudiados fue cesárea en 89.4% de los casos (17) y parto en 10.6% (2).

La edad gestacional tuvo una media de 34 semanas de gestación por Ballard (rango 30 a 34 semanas de gestación).

La reanimación neonatal realizada fue básica en 17 pacientes (89.4%) y avanzada en 2 pacientes (10.6%). El registró eutócía en 94.7% de los nacimientos (18) y distocia en 5.26% (1).

El peso de los pacientes tiene un promedio de 1574.2 gr \pm 440.4.

La temperatura de los pacientes tuvo una media de 36.5 °C, (rango de 36°C a 37°C).

Con respecto a los días de nacimiento posteriores a la última dosis de esteroide prenatal se encontró una media de 2 días (rango de 1 a 2 días). Un total de 12 pacientes (63.16%) nacieron después de 7 días de la administración de la última dosis de esteroide y 7 pacientes (36.84%) nacieron en los primeros siete días posteriores a la administración de la última dosis.

El número de dosis de esteroide prenatal administradas tuvo una media de 6 dosis (rango que va desde 2 dosis, hasta 16 dosis). En 4 pacientes se administró de uno a dos esquemas completos de esteroide prenatal (21.05%), y en 15 pacientes (78.95%) más de dos esquemas completos.

La Frecuencia Respiratoria tuvo un promedio de 59.8 por minuto, con derivación estandar de 9.9.

En cuanto a la dificultad respiratoria, se observó que el 78.9% de los pacientes (17) tuvo un Silverman- Andersen al nacimiento igual o menor de 2 y el 21.1% de los pacientes (4) presentó Silverman- Andersen de 3 o mayor. Se observó media de 2 (rango de 0 a 4).

El requerimiento de oxígeno de los pacientes se dividió de acuerdo a la fase de ventilación utilizada. El 21.06% de los pacientes (4) no requirieron apoyo con oxígeno suplementario, el 73.6% de los pacientes (14) requirieron de apoyo con oxígeno en fase I de ventilación, la fase II no se utilizó en ningún caso y la fase III de ventilación fue requerida en un 5.26% de los pacientes (1).

Se analizó la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) en la primera hora de vida de los 19 pacientes incluidos en el estudio. Los resultados muestran que 21.05% de los pacientes (4) se mantuvieron con aire ambiente (FiO₂ 21%), 10.52% (2) requirió 30% de FiO₂, 31.57% (6) requirió de 40 % de FiO₂, 5.26% (1) requirió de 45% de FiO₂, 5.26% (1) requirió de 50% de FiO₂ y 26.31% requirió 60% de FiO₂ , sin encontrar ningún paciente con requerimientos de oxígeno mayores a los mencionados.

Se realizaron asociaciones de las diferentes variables y el nacimiento en los primeros siete días después de la administración de la dosis de esteroide o después de siete días de administrado este, encontrándose lo siguiente:

Los niños nacidos después de 7 días de recibir la última dosis de esteroide tuvieron 300gr de peso más que los que nacieron antes de siete días. (P 0.07)

Se encontró que el Silverman-Andersen en los niños nacidos en los primeros siete días después de la última dosis de esteroide fue menor que en los nacidos después de los siete días. (P 0.34)

Los niños nacidos en los primeros siete días posterior a la última dosis de esteroide tuvieron un promedio de dosis mayor a los nacidos mas de siete días posteriores a la última dosis, lo cual traduce que empezaron con el tratamiento para maduración pulmonar mucho antes. (P 0.95)

No se encontró diferencia de edad gestacional y el número de esquemas administrados.

Se observó que los recién nacidos que recibieron mas de dos esquemas de esteroide prenatal tuvieron en promedio 100gr menos de peso al nacer que los que solo recibieron dos o menos esquemas.(P 0.38)

La temperatura fue marginal entre los dos grupos sin diferencias significativas. (P 0.91)

No se observó diferencia en la frecuencia respiratoria entre ambos grupos. (P 0.17)

No se observaron diferencias significativas en el requerimiento de FiO₂ entre los dos grupos de pacientes.

DISCUSION

Los Glucocorticoides aceleran parámetros del desarrollo pulmonar fetal producen cambios anatómicos como alveolos de mayor tamaño y tabiques interalveolares mas delgados, incremento en el número de cuerpos laminares en los neumocitos tipo II alveolares y en el número de estos y una mayor síntesis de los fosfolípidos de la sustancia tensoactiva. (7)

Liggins, obstetra de Nueva Zelanda, estudiando la influencia de los Glucocorticoides en el momento del parto en corderos, observo que algunos de los que habían recibido Glucocorticoides eran viables a una edad más temprana de lo que podía esperarse; por lo que decidió junto con Howie, realizar el primer estudio con administración de esteroides a RN pretérmino, este estudio continuo y se publicó en 1972; los resultados fueron, incidencia de SDR en el grupo tratado de 24.1% (comparado con 31.8% en el grupo control), 3.6% (comparado con 33.3%), y 2.2% (comparado con 9.4%) en menos de 24hrs, 2 a 7 días, y 7 días o más antes del nacimiento respectivamente. Observo que pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM) por 48hrs tenían el mismo beneficio en la reducción de SDR que los que tenían membranas íntegras. (8)

En una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane realizado en 2001 (13), Crowley documentó 18 ensayos clínicos controlados donde se empleó dexametasona, betametasona o hidrocortisona en comparación con placebo. Se concluyo que el tratamiento con corticoides prenatales reduce la mortalidad, el SDR y la HIV en recién nacidos pretérmino. Estos beneficios se extienden a un amplio rango de edades gestacionales y no están limitados por el sexo fetal o la raza. Aunque los efectos benéficos de los corticoides son máximos después de las 24hrs de iniciar el tratamiento, el tratamiento con menos de 24hrs de duración puede mejorar los resultados. Los datos derivados de los ensayos clínicos donde se emplea surfactante postnatal indican que los beneficios del mismo se incrementan por la administración prenatal de corticoides. La administración de corticoides a las dosis adecuadas no mostró efectos adversos, y debido a la reducción sustancial de la morbilidad y mortalidad neonatal esperada en los RN pretérmino que reciben corticoides prenatales, todo esfuerzo debe realizarse para dar dicho tratamiento a las madres entes del nacimiento pretérmino, sea este el resultado de trabajo de parto pretérmino o de un nacimiento pretérmino electivo. El tratamiento debe iniciarse una vez que la mujer se presenta con cualquier síntoma o signo que haga sospechar que puede tener un parto pretérmino o la necesidad potencial de un nacimiento electivo, en vez de esperar hasta que el diagnóstico sea indudable. El tratamiento debe iniciarse aunque el parto parezca inminente. No hay evidencia que apoye o condene el uso de dosis repetidas una semana después del curso inicial de esteroides en mujeres que continúan embarazadas pero aun con riesgo de parto pretérmino. (13)

El efecto de los esteroides antenatales administrados más de siete días previos al nacimiento es desconocido. La revisión sistemática de Crowley mostró una reducción del SDR en los fetos nacidos más de siete días después de administrado el esquema de esteroides antenatales, sin embargo, esta reducción tuvo una significancia estadística marginal (OR 0.41, IC95% 0.18, 0.98). Esto es posiblemente debido al hecho de que este grupo incluyó pocos fetos y el riesgo de SDR era bajo. (4)

En un estudio realizado recientemente con 216 pacientes que fueron estudiados en un análisis prospectivo observacional, no se encontraron diferencias en las complicaciones neonatales (SDR, HIV) para ninguno de los recién nacidos obtenidos 8 a 14 días después de la exposición materna a esteroides antenatales comparados con aquellos nacidos en los primeros siete días de la exposición. (16)

En nuestro estudio se encontró que los efectos sobre la maduración pulmonar de un solo esquema de esteroides permanecen aun más allá de los siete días de su administración, siendo esto demostrado por la ausencia de incremento en la incidencia o severidad de dificultad respiratoria con respecto a los niños nacidos siete o menos días posteriores a la administración del esquema.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se observó que los recién nacidos pretérmino de 26 a 34 semanas de gestación, hijos de madres que recibieron esteroides prenatales, presentaron disminución de la incidencia de Síndrome de dificultad respiratoria.

En los recién nacidos pretérmino de 26 a 34 semanas de gestación con el antecedente de administración prenatal de esteroides a la madre, se encontró disminución de la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria aún cuando se presentó el nacimiento 7 o más días después de la administración de la última dosis.

Los efectos sobre la maduración pulmonar de un solo esquema de esteroides prenatales, equivalente a dos dosis de betametasona o cuatro de dexametasona, perduran más allá de 7 días posteriores a su administración. Por lo anterior, se considera que la administración de un solo esquema de esteroides prenatales a madres con embarazo de 26 a 34 semanas de gestación con amenaza de parto pretérmino, otorga el mismo beneficio como promotor de la maduración pulmonar y disminución de la incidencia y severidad de síndrome de dificultad respiratoria, que la administración de dos o más esquemas.

RECOMENDACIONES

A pesar de los resultados obtenidos en este estudio que apoyan la utilización de un solo esquema de esteroides antenatales en madres con embarazo de 26 a 34 SDG y amenaza de parto pretérmino, se requiere la realización de estudios con el mismo objetivo, pero con mayor número de pacientes.

Probablemente sería importante la división de pacientes en grupos según el esteroide utilizado para maduración pulmonar, debido a que los más utilizados son la dexametasona y la betametasona porque atraviesan la barrera placentaria, pero no se conoce exactamente la eficacia de cada uno de ellos, siendo de importancia para estandarizar el manejo con el esteroide más efectivo para los propósitos de maduración pulmonar.

Por último, sería importante el estudio sobre los efectos de un solo esquema de maduración pulmonar en embarazos múltiples, debido a que pocos estudios refieren dicha experiencia.

ANEXOS

I. Hoja de recopilación de datos

II. Silverman-Andersen

I. HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Nombre RN: _____

Fecha de nacimiento: _____ Sexo: Femenino Masculino

Tipo de esteroide: _____

Número de dosis de esteroide durante el embarazo: _____

Fecha de última dosis: _____

Días desde última dosis de esteroide al nacimiento: _____

Parto eutócico Parto distócico Cesárea

Peso (gr) _____ Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____

TAM: _____ Oximetría: _____

Reanimación: Habitual Avanzada Apgar: min _____ 5 min _____

PUNTAJES	0	1	2
Movimientos Toracoabdominales	Rítmicos y regulares	Solo abdominales	Disociación toracoabdominal
Tiraje intercostal	Ausente	Discreto	Acentuado
Retracción xifoidea y supraesternal	Ausente	Discreto	Acentuado
Aleteo nasal	Ausente	Discreto	Acentuado
Quejido respiratorio	Ausente	Discreto	Acentuado

Silverman _____ (primeros 60 min de vida) Oxígeno: Si No

Horas: ----

Ventilación mecánica: Si No

Hb: _____ Hto: _____ Plaquetas: _____ Glucosa: _____

ECN: Si No

HIV: Si No

Muerte: Si No

Infecciones congénitas: Si No

Malformaciones congénitas:

Cardiopatías congénitas cianógenas Respiratorias Digestivas Neurológicas

Genopatías: Si No

Madre con:

RPM mayor de 24 hrs Si No

Preeclampsia Si No

Hemorragia antenatal Si No

Diabetes materna Si No

S/A

primera hora de vida _____

8hrs de vida _____

16hrs de vida _____

24hrs de vida _____

32hrs de vida _____

40hrs de vida _____

48hrs de vida _____

56hrs de vida _____

64hrs de vida _____

72hrs de vida _____

RX de torax al nacer Si No

Rx de torax al nacer datos de EMH Si No

Rx de torax posterior al nacimiento (hasta 72hrs) por dificultad respiratoria Si No

Rx de torax posterior al nacimiento hasta (hasta 72hrs) datos de EMH Si No

Fase de ventilación en la primera hora de vida y FiO2: Fase I Fase II Fase III

Gasometria Arterial o arterializada al nacer Si No

Ga/A
IO
DA/a

II. SILVERMAN- ANDERSEN

PUNTAJES	0	1	2
Movimientos Toracoabdominales	Rítmicos y regulares	Solo abdominales	Disociación toracoabdominal
Tiraje intercostal	Ausente	Discreto	Acentuado
Retracción xifoidea y supraesternal	Ausente	Discreto	Acentuado
Aleteo nasal	Ausente	Discreto	Acentuado
Quejido respiratorio	Ausente	Discreto	Acentuado

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mhairi G. MacDonald; Martha D. Mullett; Mary M.K. Seshia. Avery's. Neonatology. 6th ed. 2005. Cap. 29: 553-62.
2. Jay P. Goldsmith MD, Edward H. Karotkin MD. Assisted Ventilation of the Neonate. 4th ed. 2003. cap. 2: 15-35.
3. Jay P. Goldsmith MD, Edward H. Karotkin MD. Assisted Ventilation of the Neonate. 4th ed. 2003. cap. 20: 329-343.
4. Asnat Walfisch MD, Mordechai Hallak MD, Moshe Mazor MD. Cursos múltiples de esteroides antenatales: riesgos y beneficios. Obstetrics and gynecology 2001;98(3); 491-97.
5. John P. Cloherty MD, Eric C. Eichenwald MD, Ann R. Stara MD. Manual of Neonatal Care. 5th ed. 2004. Cap. 24, 341- 48.
6. Richardson D.K., Heffner L.J. Fetal Lung Maturity: Test Mature, interpretations not. Lancet 2001; 358: 684- 686.
7. Ahued Ahued. Prematurez. 2004. Cap. 6, 64-89.
8. Gladis Adriana Velez, MD. Esteroides Antenatales para la maduración pulmonar ¿curso único o cursos múltiples? Una pregunta aun vigente. Revista colombiana de obstetricia y ginecología 2004;55(4); 308-14
9. F. Gary Cunningham MD, Paul C. MacDonald MD, Norman F. Gant MD. Williams Obstetricia. 20th ed. 2000. Cap. 34, 743-64.
10. Crowley P, Chalmers I, Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Obstet & Gynecol 1990; 97 : 11-25.

11. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 730-36.
12. Anceschi MM, Antsaklis A, Kurjak A, Pal A, Pereira Leite L. Beneficial effects of antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(suppl 2): 31-41.
13. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane review). In: *The Cochrane Library Oxford: Update Software* 2001;1 .
14. A. Valls I Soler, S. Páramo Andrés, B Fernandez-Ruanova. Tratamiento con corticoides prenatales y surfactante precoz en recién nacidos de igual o menos de 30 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61(2): 118-123.
15. Chris Spencer, Kate Neales. Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ* 2000; 320: 325-327.
16. Vermillion S, Soper D, Newman R. Is bettamethasone effective more than 7 days after treatment?. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:S46.
17. Cindy McEvoy, Susan Bowling, Kathleen Williamson, David Lozano, Lama Tolaymat, Luis Izquierdo, James Maher, Andrew Helfgott. *Pediatrics* 2002; 110; 280-284.