



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

“Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en Restricción del Crecimiento Intrauterino. Revisión Sistemática.”

Tesis

**Que para obtener el título de especialista en:
Medicina Materno Fetal**

PRESENTA

Dra. Nancy Alejandra Martínez Menjívar

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**DRA. BERENICE VELAZQUEZ TORRES
DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTORA DE TESIS**



MÉXICO DISTRITO FEDERAL

2013



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**"Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en
Restricción del Crecimiento Intrauterina. Revisión Sistemática"**



DR. ROBRIGO AYALA YÁÑEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS
REYES"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS
REYES".



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS
REYES".



DRA. BERENICE VELAZQUEZ TORRES
DIRECTORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS
REYES".

DEDICATORIA

A Dios.....

A Mi familia.....

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	
Introducción	
Marco Teórico	8
Objetivos	17
Metodología	18
Descripción de los Estudios	22
Resultados	29
Puntos de práctica clínica	34
Conclusiones	35
Bibliografía	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), está asociada con morbi-mortalidad perinatal, causante del aumento de morbimortalidad fetal y neonatal, incluyendo prematuridad; los glucocorticoides se administran de forma rutinaria a las mujeres con embarazos entre 24 a 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro, para promover la producción de surfactante, sin embargo se ha postulado que su administración exógena en fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) podría no brindar ningún beneficio extra, sin embargo no existe suficiente evidencia para apoyar su uso en este subgrupo de pacientes.

MÉTODOS. Para la creación de esta revisión sistemática, se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, PUBMED y Cochrane para citas relevantes. Utilizándose estudios con mayor nivel de evidencia que en los que se administró glucocorticoides (Dexametasona o Betametasona) como inductores de maduración pulmonar comparando su uso con ningún tratamiento, durante las semanas 24-34 semanas de gestación, en embarazos con diagnóstico de Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU).

RESULTADOS. Tras la evaluación metodológica se utilizaron 6 artículos para la creación de esta revisión, **CONCLUSIONES.** La evaluación El uso de glucocorticoides en la población de fetos pretérmino con restricción del crecimiento aún es controvertido sin estudios clínicos aleatorizados en humanos que nos permitan emitir recomendaciones adecuados para su uso.

PALABRAS CLAVE: Restricción del Crecimiento Intrauterino, Glucocorticoides, maduración pulmonar.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with perinatal morbidity and mortality, causing increased fetal and neonatal morbidity and mortality, including prematurity, glucocorticoids are given routinely to women with pregnancies between 24-34 weeks gestation at risk of preterm delivery, to promote the production of surfactant, however it has been postulated that exogenous administration in fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) may not provide any extra benefit, however there is insufficient evidence to support its use in this subgroup patients.

METHODS. For the creation of this systematic review, we searched the databases Medline, PubMed and Cochrane for relevant citations. Studies used higher level of evidence than in those administered glucocorticoids (dexamethasone or betamethasone) to induce pulmonary maturation comparing their use with no treatment, during weeks 24-34 weeks gestation in pregnancies diagnosed with Intrauterine Growth Retardation (IUGR).

RESULTS. After assessment methodology 6 items were used to create this review,

CONCLUSIONS. Assessing the use of glucocorticoids in preterm fetuses population growth restriction remains controversial without randomized clinical studies in humans that allow us to make recommendations suitable for use.

INTRODUCCIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), está asociada con morbi-mortalidad perinatal, con una prevalencia cercana al 8% en la población general y es causante de un aumento en la morbimortalidad fetal y neonatal, incluyendo prematuridad.

Por otro lado los glucocorticoides se administran de forma rutinaria a las mujeres con embarazos entre 24 a 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro, para promover la producción de surfactante, reduciendo así una serie de complicaciones, sin embargo se ha postulado que su administración exógena en fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) podría no brindar ningún beneficio extra, es más se ha visto asociado a alteraciones hemodinámicas reflejadas en el Doppler, sin embargo la información existente en muchas ocasiones es contradictoria basada en muchas ocasiones en estudios retrospectivos o en estudios en animales, sin existir ensayos clínicos aleatorizados adecuados que proporcionen evidencia suficiente para apoyar su uso en este subgrupo de pacientes.

Por lo anterior y ante la duda científica del beneficio o no de los glucocorticoides en los fetos con restricción del crecimiento, se realiza la presente revisión sistemática para la búsqueda de la mejor evidencia disponible al momento y generar puntos de práctica clínica adecuados.

MARCO TEORICO

Los glucocorticoides se administran de forma rutinaria a las mujeres con embarazos entre 24 a 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro, para promover la producción de surfactante, reduciendo así la incidencia de síndrome de Distress respiratorio en un 35-45% (1), sin embargo se ha postulado que su administración exógena en fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) podría no brindar ningún beneficio extra debido a niveles de cortisol elevados por sobreproducción de la glándula suprarrenal fetal secundario a estrés crónico intrauterino en estos fetos lo que conllevaría a maduración pulmonar (2), es más los fetos con RCIU están expuestos a mayor cantidad de esteroides maternos debido a la degradación de la enzima que normalmente previene el paso del cortisol materno a la placenta (11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo II (11-βHSD II) (3) en respuesta al estrés, lo anterior fue demostrado en el estudio de Liggins y Howwie en 1972(4) en el que se indico un aumento en la tasa de mortalidad en aquellos fetos con RCIU expuestos a glucocorticoides prenatalmente lo que trajo como consecuencia que estos fetos se excluyeran de los estudios subsiguientes sobre glucocorticoides, limitándose a la obtención de información a estudios en animales o bien de tipo retrospectivos.

Fisiopatología de la Restricción del Crecimiento Intrauterino.

Bajo condiciones de oxígeno y aporte de nutrientes limitado se produce una redistribución de flujos sanguíneos a órganos vitales como mecanismo de adaptación fetal, cuando el insulto persiste esta redistribución se vuelve insuficiente llevando a

aumentos en las resistencias vasculares umbilicales y disminución en las cerebrales, cambios que pueden ser evidenciados a la evaluación con Doppler, estos cambios hemodinámicos se establecen mucho antes de las alteraciones en los patrones de frecuencia cardíaca fetal. Con el progreso en el deterioro fetal se agregan además otros mecanismos de compensación fisiológica asociada con estrés hipóxico y disminución del aporte sanguíneo a otros órganos resultando en hipoglucemia, acidosis, trombocitopenia y oliguria (5).

La hipoxia fetal causada por cualquier factor que interrumpa la circulación uteroplacentaria genera además reducción en la disponibilidad de glucosa y en las reservas de glicógeno fetal generando como consecuencia que el feto se adapte a este estado de hipoxia-hipoglucemia conservando energía. Lo anterior lleva a la secuencia de eventos que sigue: disminución o cese del crecimiento fetal, disminución en la actividad fetal, redistribución del gasto cardíaco favoreciendo a órganos vitales como: cerebro, corazón y glándulas adrenales, aumentando el número de glóbulos rojos circulantes, causando policitemia (HTO >65%), y hematopoyesis extramedular, (6) aumento de gluconeogénesis hepática por movilización de grasa y glicógeno almacenada y desarrollo de metabolismo anaerobio de la glucosa para producir lactato y piruvato (acidosis metabólica). En fetos hipóxico además existe un limitante intrínseco en la transferencia transplacentaria de glucosa, la hipoglucemia secundaria en la RCIU puede deberse a un inadecuado paso de flujo sanguíneo uteroplacentario y fetoplacentario además de una disminución de gluconeogénesis hepática. En fetos hipoxémicos restringidos la relación entre aminoácidos no esenciales y esenciales se

aumenta lo que sugiere inanición intrauterina debido a la falta de transporte placentario.

(7)

Todo lo anterior se traduce clínicamente a la evaluación del feto en peso bajo para edad gestacional, oligohidramnios y alteraciones hemodinámicas como: aumento en índices de pulsatilidad de arteria umbilical y uterinas, disminución en índice de pulsatilidad de arteria cerebral media, y alteración en índice de pulsatilidad y onda a del ducto venoso, llevando en muchas ocasiones al ginecoobstetra a la necesidad de interrumpir el embarazo de forma prematura lo que va de la mano de la duda razonable sobre el uso o no de esteroides para maduración pulmonar.

Papel de los esteroides como inductores de maduración pulmonar.

El efecto bioquímico más conocido del efecto de los corticosteroides exógenos es la inducción de las células alveolares tipo II que son capaces de aumentar la producción de surfactante a través del aumento de la inducción de expresión de proteínas A, B, C y D y todas las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos, todas estas acciones resultan en el desarrollo de de cuerpos lamelares que se secretan al lumen alveolar aumentando el contenido de fosfatidilcolina saturada en la superficie activa en el alveolo.

La administración materna de glucocorticoides ha demostrado mejoría en la maduración pulmonar fetal y reducción en el número de complicaciones neonatales (8) como se demuestra en la grafica siguiente:

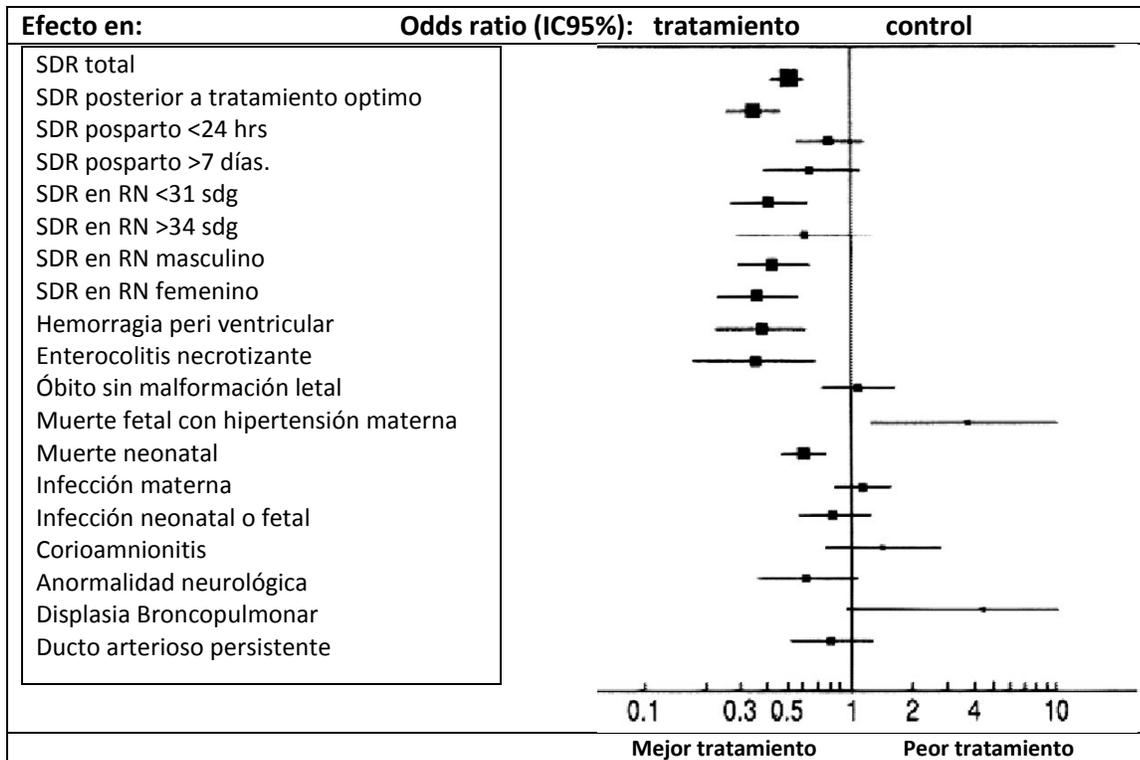


Fig. 1. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Reproduced from Crowley, PA. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:322-335.

En la revisión más reciente de Cochrane de marzo de 2013 (9) sobre corticosteroides prenatales en mujeres con riesgo de embarazos pretermino en el que se incluyeron 21 estudios de 38885 pacientes y 4269 infantes, evaluando las comparaciones randomizadas de corticosteroides prenatales (Betametasona, Dexametasona, o Hidrocortisona) contra placebo o sin tratamiento en mujeres con parto pretermino. Tratamientos con un solo curso de esteroides redujeron el riesgo de: Muerte neonatal en 31% (95% IC19-42%, 3956 niños). El riesgo de SDR se redujo en un 34% (95% IC 27-41%, 4038 niños), Hemorragia Interventricular en 46% (95% IC 31-57%, 2872 niños), Enterocolitis necrotizante en 54% (95% IC 26-71%, 1675 niños), e infecciones en las primeras 48 hrs de vida en 44% (95% IC 115-62%, 1319 niños). La necesidad de soporte ventilatorio y la admisión a unidades de cuidado intensivo neonatales también se redujeron con la terapia.

En estudios que examinan resultados perinatales a largo plazo con periodos de seguimiento a 6 años, el tratamiento con corticosteroides se ha asociado a 51% de reducción de retraso en el desarrollo en la infancia (95% IC 0-76%, 518 niños) y generan una menor tendencia a niños con parálisis cerebral (RR 0.6, 95% IC 0.34-1.03, 904 niños).

Todos estos beneficios, sin embargo no han sido del todo demostrados en fetos complicados con Restricción del Crecimiento Intrauterino, y en ausencia de estudios randomizados diseñados específicamente en este grupo, las consideraciones a su eficacia son basadas en información observacional y retrospectiva, incluso llegando a tener interpretaciones contrarias al respecto; por ejemplo en 2009 Torrence (10) con una revisión sistemática sobre el tema, concluyo que el tratamiento con corticosteroides prenatales en RCIU no tenía ningún efecto en la morbilidad en esta población, es más en el síndrome de distress respiratorio (SDR) que es la patología en la que los esteroides han demostrado mayor efecto, su aplicación en los fetos con RCIU no parecen reducir la incidencia, posiblemente debido a que la maduración pulmonar ya se encuentra aumentada producto de la asociación de estrés intrauterino crónico y la disminución de 11- β HSD II. (11).

Un estudio realizado en una población grande de niños con RCIU, demostró que los beneficios de los esteroides prenatales, son similares a aquellos vistos en fetos normales. Este estudio incluyo 1720 infantes entre 25-30 sdg, con resultados perinatales descritos en la base de datos del Vermont Oxford Network (12), el riesgo de SDR; IVH; y muerte neonatal son similarmente reducidos en este grupo, solamente la enterocolitis necrotizante no se redujo en neonatos con RCIU, es de señalar que se

obtuvo una reducción pequeña en el SDR (OR 0.7) en comparación con fetos sanos (OR 0.5). Esta información pareciera refutar la teoría del “estrés inútero”. En otro estudio de casos y controles que buscaban resultados a largo plazo, en niños nacidos pretermino con RCIU de origen placentario (13), de 124 niños nacidos entre 26-32 sdg, las supervivencia sin incapacidad a 2 años de vida, fue mayor en el grupo que se manejo con esteroides que en el que no.

Todos estos efectos contradictorios generados por los mismos corticosteroides a las mismas dosis en los diferentes grupos de fetos (sanos y con RCIU), puede deberse a la vía de acción que tomen, por ejemplo si estimula la acción genómica su efecto estará mediado por receptores en el núcleo, si su expresión es no genómica su mecanismo será mediado por receptores en membrana o con interacción fisicoquímicas directas con la membrana celular. Los esteroides generan maduración tisular y diferenciación esencialmente a través de los efectos genómicas, pero puede deprimir el crecimiento tisular en diferentes órganos vía dosis dependiente por efectos no genómicos, según Burreit y col., (14) bajas dosis de corticosteroides producen exclusivamente efectos genómicos, con el incremento en la dosis los efectos no genómicos se vuelven aparentes, como en el caso de los fetos con RCIU. En cuanto al tipo de glucocorticoide utilizado, aunque la Dexametasona y la Betametasona, tienen actividad farmacológica similar, no son idénticas, debido a la configuración espacial y a la afinidad por sus receptores, parece ser que la Dexametasona es más potente que la Betametasona en potenciar los efectos no genómicos(15), como lo demostrado por Ozdemir e Col (16) refiriendo una gran reducción del peso hepático y pulmonar en ratones con dosis repetidas de Dexametasona mas que con Betametasona.

En modelos animales de RCIU, los esteroides prenatales han mostrado una reducción en el crecimiento cerebral fetal, flujos sanguíneos cerebrales alterados y daño cerebral (17), alteraciones que se han estudiado en fetos de ovejas en embarazos tardíos expuestos a glucocorticoides demostrando reducción en el peso cerebral, retraso en la mielinización y reducción en la densidad astrocítica, con alteración en el citoesqueleto neuronal. También existe evidencia del daño producido al SNC en modelos con primates, en donde los glucocorticoides disminuyen el número de neuronas piramidales. (18) Además Miller et col. (19), en su estudio demuestra alteración en la integridad neuronal, y muerte celular secundaria al aumento en el stress oxidativo posterior a la administración de Betametasona, debido a la disminución de perfusión cerebral con posterior reperfusión, por lo que se podría suponer que células previamente comprometidas metabólicamente como en el caso del cerebro del RCIU, la peroxidación lipídica resulta en una generación de radicales libres en exceso y como el cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo debido a la alta composición lipídica y a la baja concentración de enzimas antioxidantes, el aumento del estrés oxidativo también aumenta el daño cerebral; sin embargo aun no existen este tipo de estudios aleatorizados en humanos con seguimiento a largo plazo, por lo que aun es un área con potencial explotación futura y en la que existen aún muchas dudas sobre todo en lo que respecta al neurodesarrollo infantil.

Por otro lado se ha demostrado ampliamente que los glucocorticoides son reguladores poderosos de la función vascular y un número grande de estudios refieren que los de origen sintético como la Betametasona alteran los parámetros vasculares en los embarazos normales. En estudios con ovejas sanas la administración de

glucocorticoides en los últimos trimestres del embarazo puede llevar a hipertensión fetal, acompañándose de aumento en la resistencia vascular, hipoxemia leve, y disminución de flujo cerebral, (20-24) perpetuando así el daño tisular en el feto con RCIU. Además del daño directo en el desarrollo de las células cerebrales provocado por la administración de glucocorticoides, gran parte de la alteración neuronal se debe a la regulación cerebro vascular obtenida después su aplicación, por ejemplo, el efecto vasodilatador de la Betametasona resulta en la redirección de flujo sanguíneo lejos del cerebro lo que llevaría a un compromiso mayor de la función cerebral y estructural en estos fetos esto último fue demostrado por Miller y col., (19), al reportar que los fetos con RCIU demuestran una reperfusión en el flujo sanguíneo carotideo en respuesta a la administración de Betametasona lo que lleva a una peroxidación lipídica en el cerebro fetal contribuyendo a un aumento en la muerte celular.

La secreción placentaria de hormona liberadora de corticotropina (CRH) aumenta dentro de las tres horas posteriores a la administración de corticosteroides. Se supone que el aumento en la CRH genera a nivel placentario, un efecto vasodilatador, lo cual se ha demostrado invitro en la arteria umbilical humana. (25), el monitoreo realizado en fetos sanos de ovejas, babuinos pretérmino, y ovejas con RCIU demostró que durante las primeras 12 horas después de la administración directa fetal de Betametasona a dosis equivalentes a las usadas en la clínica, se genera vasoconstricción con aumento de la resistencia vascular fetal e hipertensión sistémica, aumento de la resistencia vascular cerebral con reducción en un 50% en el flujo sanguíneo cerebral, hipoxemia y aumento de los niveles de lactato.

Por último, se ha demostrado que la Betametasona está asociada al retorno transitorio del flujo en el final de diástole, en el Doppler de la Arteria Umbilical, en dos tercios de los embarazos con RCIU, la persistencia de la ausencia del flujo al final de diástole puede identificar a un subgrupo de fetos con RCIU en un mayor grado de deterioro, lo que conlleva a que necesiten de ventilación asistida así como duración prolongada en ventilación y suplemento de oxígeno. (26).

PREGUNTAS A RESOLVER

PREGUNTA PRINCIPAL:

¿Cuáles son los efectos de los esteroides antenatales en fetos con restricción del crecimiento intrauterino?

De esta pregunta principal se derivan las siguientes:

1. ¿Cuáles son los efectos en la morbilidad a corto y a largo plazo en los fetos con RCIU tratados con glucocorticoides (Betametasona o Dexametasona) prenatalmente como inductores de maduración pulmonar?
2. ¿Cuáles son los efectos de los esteroides aplicados prenatalmente como inductores de maduración pulmonar en el Doppler arterial y venoso de los fetos con RCIU?
3. ¿Qué tipo de glucocorticoides debe usarse en los fetos con RCIU como inductores de maduración pulmonar?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Conocer los efectos de los esteroides administrados como inductores de maduración pulmonar en los fetos con RCIU.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer los efectos en la morbilidad a corto y a largo plazo en los fetos con RCIU tratados con glucocorticoides prenatalmente.

2. Conocer los efectos de los esteroides en el Doppler arterial y venoso de los fetos con RCIU.
3. Evaluar qué tipo de glucocorticoides debe usarse en los fetos con RCIU como inductores de maduración pulmonar.

METODOLOGIA

Los siguientes constituyen los criterios de inclusión y exclusión de los artículos incluidos en la revisión.

Criterios de Inclusión

Estudios clínicos aleatorizados, estudios de cohortes o de que casos y controles (esto en caso de encontrar estudios con los primeros dos diseños), en los que se administró glucocorticoides (Dexametasona o Betametasona) como inductores de maduración pulmonar.

Que comparen el uso de glucocorticoides con ningún tratamiento

Que se inicie el tratamiento durante las semanas 24-34 semanas de gestación.

Se administren los glucocorticoides en embarazos con diagnóstico de Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) diagnóstico realizado de forma prenatal bajo la definición de la ACOG. (ver anexo I)

Que el estudio evalúe por lo menos uno de los siguientes desenlaces: Síndrome de Distres respiratorio, muerte fetal, broncodisplasia pulmonar, hemorragia intracerebral,

APGAR bajo, ingreso a UCI, acidosis metabólica, alteraciones en desarrollo neurológico, Alteraciones en la ondas de flujo del Doppler.

Criterios de no inclusión de los artículos.

Se perdió más del 10% de mujeres o recién nacidos durante el seguimiento

Si las participantes tenían signos o síntomas parto pretérmino o ruptura de membranas, al momento de iniciarse el tratamiento.

Que se incluyeran fetos con malformaciones.

Tipo de Participantes

Mujeres embarazadas entre las semanas 26-34 de gestación única con Retraso del Crecimiento Intrauterino.

Tipo de Intervención

Administración de glucocorticoides: Dexametasona (total 24 mg) o Betametasona (12 mg /24Hrs #2) para la inducción de maduración pulmonar entre las semanas 26-34 de gestación, en embarazos con Retraso del Crecimiento Intrauterino.

Tipo de Resultados (ANEXO I)

Muerte Fetal

Muerte Neonatal

Admisión UCIN

Ventilación Mecánica

Hemorragia Intraventricular

Síndrome de Distress Respiratorio

Broncodisplasia pulmonar

Acidosis metabólica neonatal

Alteraciones en los patrones de flujo Doppler

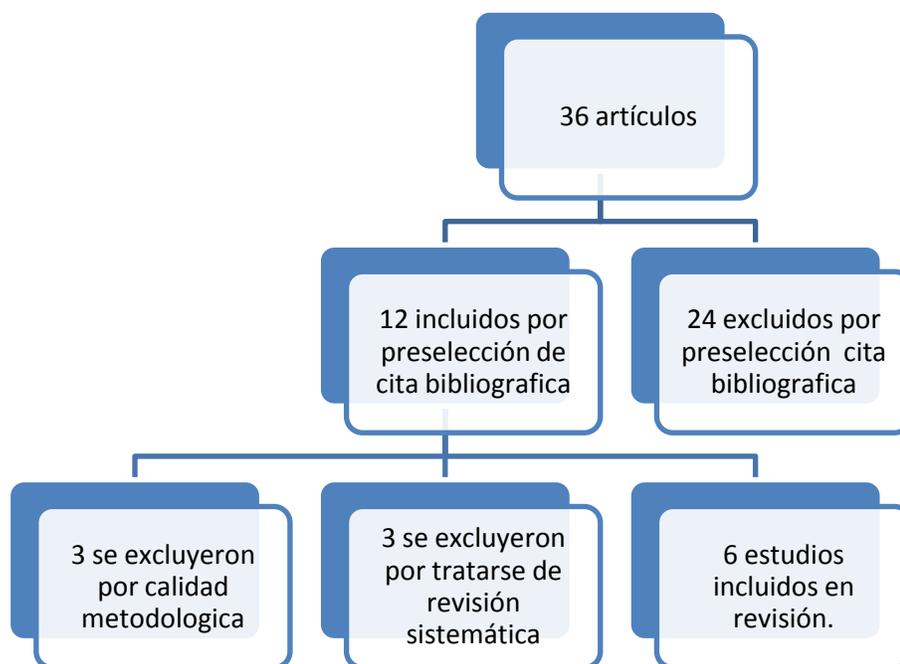
Alteraciones en el neurodesarrollo infantil

Estrategia de Búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, PUBMED y Cochrane para citas relevantes. Combinando los siguientes términos y sus sinónimos: —effects- intrauterine growth restriction- antenatal glucocorticoides- Estas palabras se combinaron usando el conector lógico —AND. No se aplicaron restricciones del lenguaje. Sin restricción del tiempo de publicación.

Métodos de Revisión

Del total de 36 artículos encontrados, aplicando los términos anteriores en las base de datos ya mencionadas. Se realizó una preselección de citas bibliográficas basándose exclusivamente en el título, restando 12. Se descartaron 3 por tratarse de revisiones sistemáticas, al analizar el resumen, se descartaron 3 estudios por no cumplir con los criterios de inclusión, calidad metodológica insuficiente y no cumplir con los objetivos de la revisión. Utilizando los restantes para la elaboración de la revisión sistemática.



Calidad Metodológica

Se revisaron los estudios y se evaluó su calidad metodológica de acuerdo a los métodos establecidos por U.S. Preventive Task Force¹⁴:

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.
II-2	Estudios de cohortes o de casos-contróles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

Tabla 2. Jerarquización de los estudios por el tipo de diseño (USPSTF)

Además de utilizar los criterios para evaluación de calidad metodológica cualitativa de **JAMA. (Anexo III)**

Basados en el mayor nivel de evidencia encontrado en los datos se clasificaran las recomendaciones de la conclusión de la revisión de acuerdo a las siguientes categorías:

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan a los perjuicios).
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
I	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Tabla 3. Significado de los grados de Recomendación (USPSTF).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Estudios Incluidos

Robertson, et col.; 2009	
Método	Cohorte retrospectiva, Seguimiento: 78 de 92 (84%)
Participantes	92 mujeres con embarazo único, con RCIU y flujo ausente al final de la diástole en la A. Umbilical, con administración de Betametasona.
Intervención	Dos inyección intramuscular de 11.4 mg cada 24 hrs.
Resultado Principal	Retorno transitorio en del flujo al final de la diástole en 58 embarazos (63%, 95%IC 52-73%).
Notas	Realizado en Monash Medical Center, hospital universitario en Victoria Australia, entre 1998-2006. Se incluyeron 92 pacientes, pero se perdieron 12 por

	resolución del embarazo en otro hospital.
Nivel Evidencia	III

Schaap et. Col., 2001.	
Método	Casos y Controles. Seguimiento: 53/62 y 47/62 (85%).
Participantes	62 mujeres con fetos sanos, y 62 mujeres con fetos con RCIU entre las 26-32 sdg.
Intervención	Inyección de Betametasona dos dosis de 12.5 mg IM cada 24 hrs.
Resultado Principal	Supervivencia sin incapacidad a los 2 años de edad.
Notas	Realizado entre 1984-1991 en dos centros terciarios: Academic Medical Center, Universidad de Amsterdam, y Universital medial Center of Utrech. Holanda.
Nivel Evidencia	II-2

Van Stralen et. Col., 2008.	
Método	Casos y Controles. Seguimiento: 78 de 88 (88%)
Participantes	88 mujeres con embarazo único con diagnóstico de RCIU, 54 fueron tratadas con glucocorticoides y 34 sin glucocorticoides.
Intervención	Inyección de 6 mg de Betametasona cada 24 hrs #2.
Resultado Principal	Resultado perinatal adverso a corto plazo: muerte neonatal, lesión cerebral severa, y desordenes neonatales mayores (Enterocolitis Necrotizante,

	Hemorragia Intraventricular ≥ 4 , y retinopatía del prematura \geq estadio III).
Notas	Realizado en Liedn University Medical Centre, entre los enero de 2001- Diciembre de 2005.
Nivel Evidencia	II-2

Simchen et. Col., 2004.	
Método	Casos y controles. Seguimiento: 19 de 19 (100%).
Participantes	19 de mujeres con embarazo único entre 24-34 sdg con ARED en Doppler de Arteria Umbilical, con RCIU. 6 mujeres con embarazo sin RCIU como control.
Intervención	Inyección intramuscular de 12 mg de Betametasona cada 24 horas #2.
Resultado Principal	Cambios la onda Doppler del flujo de la arteria Umbilical.
Notas	Realizado en 2001 en Hospital Mount Sinai.
Nivel Evidencia	II-3

Spinillo, 1995	
Método	Prospectivo observacional
Participantes	96 embarazos, 32 con tratadas con esteroides, 64 controlas, con diagnóstico de RCIU

Intervención	Inyección intramuscular de Betametasona o Dexametasona por 48 hrs, y mas de 7 días antes del nacimiento.
Resultado Principal	Los esteroides reducen el riesgo de SDR en pacientes con membranas integras, además reducen el riesgo de hemorragia intraventricular/intraparenquimatosa mas en embarazos con RCIU que en embarazos con crecimiento normal.
Notas	Realizado en Universidad de Pavia, Italia desde 1988-1993.
Nivel Evidencia	II-3

Bernsttein et. Col., 2000.	
Método	Serie de casos. Seguimientos: 1720 de 1720 (100%)
Participantes	1720 Fetos entre la semana 25-30 sdg, resultado de embarazos únicos con muy bajo peso al nacer, y RCIU.
Intervención	Inyección intramuscular de Betametasona 12 mg dosis única o doble.
Resultado Principal	Morbilidad y mortalidad en fetos con RCIU entre la semana 25-30.
Notas	Se utilizó la base datos de Vermont Oxford Network, creada entre 1991-1996, en varios hospitales de Norteamérica.
Nivel Evidencia	II-3

Autor	Título	Tipo de Estudio	Resultado principales
Simchen Michal, 2004	The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction	Casos y controles	19 casos con flujo umbilical reverso al final de la diástole (ARED), 6 controles entre 24-34 sdg. 10 fetos con ARED desarrollo flujo positivo al final de la sístole posterior al uso de esteroides, 9 persistió con ARED, estos últimos además demostraron aumento en velocidad pico en Arteria umbilical y vena umbilical que podría indicar hipertensión fetal.
Van Stralen, 2009	No short-term benefits of antenatal corticosteroid treatment in severely preterm	Casos y controles	54 con esteroides prenatales (CS), y 34 sin esteroides (SC). Síndrome de distress respiratorio: en grupo CS vrs SC: 42% y 50% (p=0.44). Mortalidad neonatal: CS: 9% vrs SC 12 %, prevalencia de resultados neonatales adversos

	restricted fetuses: a case-control study		(mortalidad neonatal, lesiones cerebrales severas): CS: 28% y SC: 24% (p=0.62)
Robertson, 2009	Predicting Perinatal Outcome Through Changes in Umbilical Artery Doppler Studies After antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus.	Cohorte	92 embarazos con Restricción del crecimiento y flujo ausente al final de la diástole, usando Betametasona como inductor de maduración pulmonar. La administración de Betametasona se asocio al regreso transitorio del flujo en 58 embarazos (63%) y persistió en 34 (37%). La persistencia del flujo ausente es más frecuente en pacientes con desordenes médicos (59 vrs 24%). Los neonatos con flujos ausente persistente necesitan en mayor cantidad de ventilación asistida (93.1 vrs 73.5 %), y mayor tiempo de ventilación (30 vrs 4 días).
Schaap	Effects of	Casos y	62 recién nacidos en cada grupo,

Arty, 2001	Antenatal Corticosteroid Administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants	controles	supervivencia sin alteración a 2 años es más frecuente en grupo con esteroide (OR 3.2), en el seguimiento a edad escolar hubo un efecto negativo en crecimiento OR 5.3, pero no hubieron diferencias en comportamiento.
Spinillo Arsenio, 1995	Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth	Casos y controles	96 embarazos, 32 tratados con esteroides, 64 sin esteroide.
Bernstein Ira, 2000	Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonatal with intrauterine growth	Serie de casos	19759 embarazos, entre 25-30 sdg. La administración materna de glucocorticoide se asocio con menor riesgo de SDR: OR: 0.51, hemorragia intravascular: OR: 0.61, Hemorragia Intraventricular severa: OR: 0.5, y muerte: OR: 0.54. Los beneficios de los

	restriction		glucocorticoides en fetos con restricción del crecimiento fue similar en aquellos que tienen crecimiento normal.
--	-------------	--	--

RESULTADOS

Es importante señalar que tras la búsqueda de información, no se logró encontrar ensayos clínicos aleatorizados en humanos. Se resumen entonces los resultados de los artículos encontrados para tratar de dar respuesta a las preguntas planteadas al inicio de esta revisión.

1. ¿Cuáles son los efectos en la morbilidad a corto y a largo plazo en los fetos con RCIU tratados con glucocorticoides (Betametasona o Dexametasona) prenatalmente como inductores de maduración pulmonar?

Bernstein et. Col., 2000, para el Vermont Oxford Network, en el que se incluyeron 1720 infantes entre 25-30 semanas de gestación con restricción del crecimiento intrauterino y peso entre 501-1500 grs, demostró que la administración de glucocorticoides prenatales estaba asociada a una disminución significativa del riesgo de: SDR (OR 0.51, 95% IC 0.44-0.58), hemorragia interventricular severa (OR 0.5, 95% IC 0.43-0.57), y muerte (OR 0.54; 95% IC 0.48-0.62), solamente la enterocolitis necrotizante no tuvo una reducción en asociación con el uso de esteroides. Sin embargo una debilidad que se puede observar en este estudio es que solo se tomó como criterio para ser considerado como RCIU el peso por debajo del P10 lo que puede llevar a incluir en este grupo a

fetos pequeños para la edad gestacional y que por tanto no tuvieran el mismo grado de descompensación y adaptación hemodinámica.

Debido a los resultados anteriores, Van Stralen en 2008 en su estudio de cohorte retrospectiva demostró lo contrario, al evaluar 54 pacientes que recibieron esteroides y tenían diagnóstico de RCIU y 34 sin esteroides, obteniéndose que la incidencia de SDR en el grupo con esteroide era de 42%(22/54), y en el grupo sin esteroide de 50% (17/34) ($p=0.44$). La mortalidad neonatal en el grupo con esteroides era de 9% (5/54) y 12% (4/34) en el grupo sin esteroides ($p=0.73$), y que la prevalencia de lesiones mayores (incluidas la lesión cerebral severa) era menor en el primer grupo (28%, 15/54) versus 24% (8/34) en el segundo, con $p=0.62$. Llegando entonces a la conclusión que la administración de esteroides prenatales a fetos con restricción del crecimiento, aparentemente no brindan ningún beneficio con el resultado perinatal a corto plazo.

Schaap et col en 2001 evaluaron además la morbilidad a largo plazo en fetos con RCIU tratados con esteroides prenatalmente a través de un estudio de casos y controles, también demostró que no existe una diferencia significativa en morbilidad perinatal a corto plazo, pero en su seguimiento a largo plazo (2 años, y escolares) demostró una supervivencia mayor sin incapacidad. Con un OR de 3.1 (1.2-8.3) para supervivencia sin incapacidad y un OR de 4.9 (1.3-9.3) para crecimiento por debajo del percentil 10.

2. ¿Cuáles son los efectos de los esteroides aplicados prenatalmente como inductores de maduración pulmonar en el Doppler arterial y venoso de los fetos con RCIU?

La alta resistencia vascular placentaria es una de las causas importantes de restricción de crecimiento y subsecuentemente de mortalidad perinatal, la identificación de esta a través de Doppler de la Arteria Umbilical ha sido utilizada para detectar y darle seguimiento a los embarazos en riesgo, por tanto cualquier cambio en el Doppler pueden suponer progresión en la enfermedad, por ello es importante tener en cuenta que la administración exógena de esteroides aumenta la liberación de hormona liberadora de corticotropina que es un potente vasodilatador fetoplacentario, generando alteración en las ondas de flujo arterial o venoso limitando obtenidas por Doppler, limitando su capacidad diagnóstica y su utilidad para el seguimiento.

En base a lo anterior muchos autores han investigado sobre los posibles efectos de los esteroides en las resistencias y flujos placentarios a través del análisis de las ondas de flujo arterial o venoso obtenidas por Doppler, dentro de los primeros en investigar esta situación se encuentran Wallace y Baker, quienes en 1999 en un estudio observacional retrospectivo revisaron las ondas de flujo de la arteria umbilical antes y después de la administración de Betametasona en embarazos con aumento de la resistencia vascular placentaria y con flujo diastólico ausente, obteniéndose como resultado principal que la duración media de la gestación fue de 27 sdg en 19 embarazos (68% (95%IC 49-86)), en estos embarazos el flujo diastólico en la arteria umbilical regreso dentro de las siguientes 24 horas de la administración de Betametasona, lo que resultó consistente con una disminución en la resistencia. La media de este efecto fue de 3 días con un rango de 2-7 días. Sin embargo no existieron diferencias en la duración de la gestación, en el peso de los fetos tanto de los que tuvieron retorno del flujo como de los que no.

Debido a lo anterior y a los datos de los ensayos que se obtuvieron posteriormente en animales, en los que se sugería que los esteroides inducían de forma transitoria acidosis fetal, Simchen et. Col. en 2002 llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional bajo la hipótesis que la administración de esteroides en fetos con ARED podía estar asociada con deterioro fetal por exacerbación de cualquier acidosis metabólica preexistente, en este estudio con fetos entre las 24 y las 34 sdg con ARED mas diagnóstico de RCIU sin preeclampsia y sin cumplimiento previo de esteroides prenatales, se les realizó evaluación Doppler previo a la administración de esteroides y a las 24, 48 y 72 hrs después de la administración de dos dosis de Betametasona de 12 mg separadas por 24 hrs. Obteniéndose que 10 fetos tuvieron un retorno del flujo en los siguientes tres días post administración y 9 de ellos no tuvieron retorno quedando como ARED persistente, no existió cambio significativo el IP o de la velocidad del pico sistólico en ambos grupos. Se obtuvo que tanto el grupo control (sin esteroide) como los que reganaron flujo diastólico demostraron una velocidad de flujo estable en las arterias umbilicales (56-49 cm/s), a diferencia del grupo con ARED persistente en el que la velocidad de flujo máximo en la arteria umbilical se mantuvo significativamente incrementada en las siguientes 24 hrs postadministración ($p < 0.002$; 34-62 cm/s). Se observó además que el IP de la ACM era significativamente menor en los fetos con ARED, consistente con la redistribución esperada en estos fetos con hipoxemia arterial progresiva. Los valores de IP de ACM en los fetos con retorno de flujo y controles fue transitoriamente menor ($p < 0.001$). No existieron cambios en la velocidad de flujo en los tres grupos. En cuanto a los resultados perinatales no existió diferencia significativa en los pesos fetales al nacimiento en los grupos de flujo ausente persistente y en los de retorno de flujo, sin embargo en 8 de 9 pacientes del grupo ARED persistente (89%),

sufrieron deterioro agudo fetal intrauterino, contra 4 de 10 (40%) en el grupo con retorno. Además dos fetos en el grupo ARED presentaron acidosis severa ($\text{pH} < 7.1$) al nacimiento, y dos muertes intrauterino en este mismo grupo. Llevando a la conclusión que en aquellos fetos sin retorno de flujo posterior a la administración de esteroides, los coloca en riesgo aumentado de muerte perinatal y acidosis en las siguientes 24 hrs post exposición a esteroides, y por tanto debería entonces tenerse un estricto control y monitoreo a base de Doppler de estos fetos en las siguientes 24 hrs post administración.

Esto mismo fue demostrado por Wijnberger et col. en 2004 y Robertson et col. en 2009 concluyéndose en ambos estudios que la administración de Betametasona está asociada con un retorno del flujo diastólico en arteria umbilical, en dos tercios de los embarazos complicados con RCIU y que no existen cambios en la onda de flujo e IP de de ACM ni DV, además que la persistencia de ausencia de flujo diastólico al final de la diástole puede ayudar a la identificación de un subgrupo de fetos con RCIU con mayor riesgo de complicaciones perinatales, como neonatales, principalmente asociadas a la necesidad de días en ventilación mecánica o de oxígeno suplementario. (Nivel de evidencia II-2).

3. Evaluar qué tipo de glucocorticoides debe usarse en los fetos con RCIU como inductores de maduración pulmonar.

Según lo ya descrito, no existe evidencia en humanos suficiente que apoye el uso de forma segura en fetos con RCIU. Y debido a la evidencia existente en experimentos en animales, se hace necesario el continuar con investigación principalmente en el campo de la afectación del neurodesarrollo.

PUNTOS DE PRACTICA CLINICA

1. No existe evidencia suficiente que demuestre que la administración de corticosteroides prenatales en fetos con restricción del crecimiento intrauterino, brinde beneficios en los resultados prenatales a corto plazo. (II-c).
2. La administración de Betametasona de forma prenatal se ha asociado al retorno transitorio de flujo al final de la diástoles en dos tercios de los embarazos con RCIU y flujo ausente al final de la diástole en arteria umbilical, sin embargo esto no representa mejoría en el feto (III)
3. La evaluación Doppler en fetos con restricción del crecimiento intrauterino a los que se les administró 24-72 hrs previas corticosteroides no es confiable para la toma de decisiones, por lo que deberá de tenerse en consideración para el seguimiento de los fetos con alteraciones hemodinámicas (III).
4. El seguimiento con Doppler 24-72 hrs posterior a la administración de corticosteroides en embarazos con RCIU y flujo ausente al final de la diástole en la arteria umbilical identifica a aquellos fetos predispuestos a descompensación, acidosis severa y muerte fetal. (III).
5. La supervivencia sin discapacidad importante a dos años es menor en fetos con RCIU entre 26-32 sdg expuestos a corticosteroides prenatales. (III).

CONCLUSIONES

Aunque el uso de corticoesteroides para maduración pulmonar, es una práctica establecida, con amplio nivel de evidencia, su uso en la población de fetos pretérmino con restricción del crecimiento aún es controvertido sin estudios clínicos aleatorizados en humanos que nos permitan emitir recomendaciones adecuados para su uso. La mayoría de guías de práctica clínica indican su uso si se encuentran en riesgo de parto pretérmino sin contar si tienen restricción del crecimiento o no; esto a pesar de los efectos deletéreos demostrado en estudios en animales. Ante esta premisa sería importante establecer estudios en humanos bien diseñados y sobre todo con seguimiento a largo plazo para valorar su impacto, no solo en los desenlaces perinatales a corto plazo, sino también en lo relacionado a desarrollo neurológico y cognitivo a largo plazo. Al momento y mientras no se cuente con este tipo de estudios, dependerá de cada institución y medico tratante el individualizar cada caso y valorar su utilización dependiendo de la severidad de la restricción, posibilidad de interrupción y de supervivencia según cada hospital, siendo manejado cada uno de estos casos por un equipo multidisciplinario.

Queda entonces a la comunidad científica la inquietud aún sin contestar, sobre el efecto de los esteroides en los fetos con restricción del crecimiento intrauterino.

BIBLIOGRAFIA

1. Janna L.Morrison¹ Kimberley J. Botting, Poh Seng Soo, Erin V.McGillick, Review Article: Antenatal Steroids and the IUGR Fetus: Are Exposure and Physiological Effects on the Lung and Cardiovascular System the Same as in Normally Grown Fetuses? Journal of Pregnancy Volume 2012, Article ID 839656, 15 pages
2. Muñoz Molina, Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y sus alteraciones bioquímicas, Nova. Publicación científica. Vol 3 no. 3 2005
3. McTernan CL, Draper N, Nicholson H, Chalder SM, Driver P, Hewison M, et al. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 4979_83.
4. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50:515–25. (4)
5. Robert Resnik, MD. Intrauterine Growth Restriction. Obst Gynecol 2002; 99:490-6. 2002, American College of Obstetricians and Gynecologist.
6. Lubchenco Lula O. Neonatal Hyperviscosity: I. Incidence. Pediatrics. Volumen 63, No. 6, 1979.
7. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, Rodeck CH. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. Horm Metab Res 1990; 22:426 –30.
8. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am, J Obstet Gynecol 1995; 173:322-335.

9. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
10. Torrance HL, Derks JB, Scherion SA, et al. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1068–73.
11. Eero Kajantie, L Dunkel, U Turpeinen, et al. Paternal 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 and Fetal Cortisol/Cortisone Shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 493-500, 2003.
12. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-lowbirthweight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198–206.
13. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, et al. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early, preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97:954–60.
14. Burrgeit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999; 58:363–8.
15. Schmid D, Burmester GR, Tripmacher R, et al. Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid treated states. *Biosci Rep* 2000; 20:289–302.
16. Ozdemir H, Guvenal T, Cetin M, et al. A placebo-controlled comparison of effects of repetitive doses of betamethasone and dexamethasone on lung maturation and lung, liver, and body weights of mouse pups. *Pediatr Res* 2003; 53:98–103.

17. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 213_8.
18. Schwab M, Coksaygan T, Nathanielsz PW 2006 Betamethasone effects on ovine uterine and umbilical placental perfusion at the dose used to enhance fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol* 194:572–579
19. Miller SL, Chai M, Loose J, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the growth-restricted fetus. *Endocrinology* 2007;148:1288–95.
20. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF, Nathanielsz PW 1997 A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of Betametasona and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 499:217–226
21. Jellyman JK, Gardner DS, Fowden AL, Giussani DA 2004 Effects of dexamethasone on the uterine and umbilical vascular beds during basal and hypoxemic conditions in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 190:825–835
22. Bennet L, Kozuma S, McGarrigle HH, Hanson MA 1999 Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. *Br J Obstet Gynaecol* 106:331–339
23. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Muller T, Schubert H, Buchwalder LF, Walter B, Nathanielsz PW 2000 Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol* 528:3619–3632

24. Supramaniam VG, Jenkin G, Loose J, Wallace EM, Miller SL 2006 Chronic fetal hypoxia increases activin A concentrations in the late-pregnant sheep. *BJOG* 113:102–109
25. Adamson SL. Arterial pressure, vascular input impedance, and resistance as determinants of pulsatile blood flow in the umbilical artery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84:119–25.
26. Robertson Marcus, Florence Mural, Stephen Tong, Leslie Baker, Victor Y. Yu, Evan M. Wallace. Predicting Perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 636-40.

ANEXO I

Glosario:

- 1.) **Restricción del Crecimiento Intrauterino:** Según la ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology), la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) se define internacionalmente como: peso fetal esperado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional, con fallo en alcanzar su potencial de crecimiento.
- 2.) **Muerte Fetal:** la muerte acaecida antes de la expulsión o extracción completa de la madre, del producto de la concepción, cualquiera haya sido la duración de la gestación. La muerte esta indicada cuando el feto no respira o no da evidencia de la vida como ser la ausencia de latidos cardiacos, pulsación del cordón umbilical o movimiento musculares voluntarios. (definición de OMS)
- 3.) **Muerte Neonatal:** Fallecimiento de un RN antes de cumplir los 28 días de vida.
- 4.) **Días de admisión UCIN:** numero de días de internamiento desde ingreso hasta alta por mejoría o muerte.
- 5.) **Ventilación Mecánica:** necesidad de apoyo ventilatorio.
- 6.) **Hemorragia Intraventricular:** (y clasificación): consiste en un sangrado de la matriz germinal y las regiones periventriculares del cerebro. La clasificación por ecografía transfontanelar se basa en la extensión de la hemorragia. El sistema más aceptado y usado es el descrito por Papile, así:

Hemorragia leve

Grado I: hemorragia aislada de la matriz germinal.

Grado II: hemorragia intraventricular con tamaño ventricular normal.

Hemorragia moderada

Grado III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular aguda.

Hemorragia grave

Grado IV: hemorragia intraventricular y parenquimatosa.

(para efectos de esta revisión solo se tomaran en cuenta los grado III y IV).

7.) **Síndrome de Distress Respiratorio:** causada por déficit de surfactante.

Clínicamente se presenta al nacimiento o poco tiempo después con polipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia. La hipoxemia y distintos grados de acidosis respiratoria y metabólica asociada a hipercapnia son los hallazgos gasométricos; radiológicamente aparece una imagen bilateral, más o menos homogénea, de opacificación del parénquima pulmonar con broncograma aéreo con aspecto característico de “vidrio esmerilado” que, en los casos más graves, lleva al llamado “pulmón blanco”.

8.) **Broncodisplasia pulmonar:** enfermedad pulmonar crónica que ocurre con mayor frecuencia en Recién Nacidos Pretérmino que requirieron oxigenoterapia y ventilación mecánica

9.) **Acidosis metabólica neonatal:** Es un trastorno ácido - base caracterizado por depleción del bicarbonato plasmático, acompañado o no de desviación del pH sérico por debajo de 7.35

- 10.) **Alteraciones en los patrones de flujo Doppler:** cambios en la OVF del Doppler de A. Umbilical, DV, o ACM.
- 11.) **Alteraciones en el neurodesarrollo infantil:** es una alteración en el proceso dinámico de interacción entre el organismo y el medio que da como resultado la maduración orgánica y funcional del sistema nervioso, el desarrollo de las funciones psíquicas y la estructuración de la personalidad.

Plantilla de lectura crítica nº 3. Estudios de cohortes

Utilización de esta plantilla: integrarla en "Guía de lectura de artículos"

CINCO sobre:
Frecuencia número:
Evaluado por:

SECCIÓN 1: VALORAR LA INFORMACIÓN

Objetivo de evaluación:
Indice en cada uno de los criterios de la validez interna a que se han adaptado (A, B, C, D, E) y las puntuaciones evaluadas por:

¿En qué medida se cumple cada criterio?
A. Se cumple **absolutamente**
B. Se cumple **parcialmente**
C. No se cumple **absolutamente**
D. No se
Comentarios:

1.1 ¿Se dirige el artículo a una pregunta clara o bien formulada?
Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

1.2 ¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿ambas sujetos sanos y no sanos, o sujetos con dos tipos graves de enfermedad, o con diagn. en estadio en neurología primario, o con diferentes factores provocadores?

1.3 ¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se propuso participar lo hicieron (en cada una de las ramas)?

1.4 ¿Es observable que algunos pacientes padecieron el evento de interés en el momento de reclutarse al estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?

1.5 ¿Qué pruebas de individualidad o de independencia existieron en cada rama antes de comenzar el estudio?

1.6 ¿Se realizó alguna comparación entre los puntos de partida que conformaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento, en función de la exposición al factor a estudio?

VALORACIÓN

1.7 ¿Los resultados finales están claramente definidos?

1.8 ¿El valorar del resultado final se tiene en consideración riesgos en lo relativo al estado de la exposición?

1.9 Si el emparejamiento no fue posible, ¿hay pruebas de validez o individualidad como punto de partida de concentración de la exposición? ¿Cómo se evaluó el resultado?

1.10	¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?	
1.11	¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?	
1.12	¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?	
FACTORES DE CONFUSIÓN		
1.13	¿Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes. ¿Se ha realizado un modelo de análisis multivariante?	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
1.14	¿Se presentan los intervalos de confianza?	
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++, +, o -.	
2.2	Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?	
2.3	¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población diana de la guía?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio? Indica el número de cada grupo por separado.	
3.2	¿Cuáles son las características de la población estudiada?	
3.3	¿Cuáles son las exposiciones o factores pronósticos evaluados en este estudio?	
3.4	¿Cuáles son las comparaciones realizadas en el estudio? Valorar si se realizan comparaciones entre ausencia o ausencia de exposición o factor pronóstico o entre distintos niveles de exposición.	
3.5	¿Cuál es la duración del seguimiento?	

3.6	¿Qué medidas de resultado se utilizan? Enumera todos los resultados que son utilizados para evaluar el impacto de los factores de interés o de exposición.
3.7	¿Cuál es la magnitud de efecto estudiado? Describe en qué términos se valoran los resultados (ej. absolutos o riesgo relativo. Incluye la significación estadística y los intervalos de confianza. Nota: incluye los ajustes realizados por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.
3.8	¿Cómo se financia el estudio? .
3.9	¿Cuáles son las características del entorno en que se llevó a cabo el estudio? e.j. rural, urbano, pacientes hospitalizados o ambulatorios, atención primaria, comunidad.
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta.

Plantilla de lectura crítica nº 4: Estudios de casos y controles

Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)

GPC sobre:

Pregunta número:

Evalúado por:

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterios de evaluación

Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios

¿En qué medida se cumple este criterio?

A: Se cumple adecuadamente

B: Se cumple parcialmente

C: No se cumple adecuadamente

D: No se

Comentarios

1.1	¿La inclusión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?
-----	--

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

1.2	¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?
-----	--

1.3	¿Se han utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?
-----	--

1.4	¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?
-----	--

1.5	¿Se ha observado algún tipo de comparación entre los enfermos y los participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?
1.6	¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?
1.7	¿Esta claramente establecido que los controles no son casos?

EVALUACIÓN

1.8	¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición prima influya en la determinación de los casos?
1.9	¿Se ha medido la exposición a la enfermedad en un modo estándar, válido y fiable?

FACTORES DE CONFIANZA

¿Se han identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?
 Valora además si se realiza un ajuste por los factores mencionados anteriormente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

¿Se mencionan los métodos de confianza?

SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

2.1	¿Hasta qué punto la elección de control permite minimizar el riesgo de sesgo o de errores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Códifique el resultado con ++, + o -
2.2	Tratando con cuanta de correlaciones óptimas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿estás seguro de que el efecto global se debe a la intervención del estudio?
2.3	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va destinada esta guía?

Si el estudio describe una evaluación o comparación de pruebas diagnósticas, por favor, cumplimenta un formulario de evaluación de estudio diagnósticos antes de comenzar la siguiente sección.

SECCIÓN 3: PARTICIPACIÓN DEL HS UJICO

3.1	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?
-----	--

3.2.	¿Cuáles son las características de la población estudiada?	
3.3.	¿Cuáles son las exposiciones o factores pronósticos evaluados en este estudio?	
3.4.	¿Cuáles son las comparaciones realizadas en el estudio? Valorar si se realizan comparaciones entre distintos niveles de exposición.	
3.5.	¿Cuál es la duración del seguimiento?	
3.6.	¿Qué medidas de resultado se utilizan?	
3.7.	¿Cuál es la magnitud del efecto estudiado? Los resultados se deben de expresar como OR. Si se emplean otras medidas, anótalas.. Incluye los ajustes realizados por factores de confusión .	
3.8.	¿Cómo se financia el estudio?	
3.9.	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	