

ARTICULO ORIGINAL

EL USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA DISMINUIR LA MORBI-MORTALIDAD EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON MEMBRANA HIALINA

PRENATAL USE OF CORTICOIDS TO DECREASE THE MORBI-MORTALITY OF PREFERM NEW BORNNS WITH R.D.S.

Prof. Dr. Manuel Diaz Villegas.*, MSC. Dra. Ma.del Pilar Navia B**

RESUMEN

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del uso prenatal de corticoides con relación a la morbi-mortalidad neonatal temprana en pacientes que fueron atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer durante la gestión 2001

Objetivos

Determinar el efecto del uso antenatal de corticoides (betametasona) y el número de dosis con relación a la morbi-mortalidad neonatal temprana en pacientes que acudieron al Hospital de la Mujer en el periodo de 2001.

Diseño

Ensayo clínico controlado: a simple ciego

Lugar

Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer, Unidad de Epidemiología Clínica – IINSAD

Pacientes

Mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro que acudieron al Hospital de la Mujer por distintas enfermedades y situaciones.

Métodos

Se estudiaron un total de 138 pacientes que acudieron por amenaza de parto prematuro entre 22 y 35 semanas al Hospital

de la Mujer, estableciendo criterios de inclusión y exclusión se eligieron a las pacientes a las cuales se aplicó un cuestionario y a través de un examen clínico obstétrico y con exámenes complementarios se determinó la dosis y la frecuencia que recibieron el corticoides, además se evaluaron los efectos colaterales que se produjeron y las características clínicas del recién nacido y se identificó la presencia o no de la enfermedad de membrana hialina.

Resultados

Las variables fueron analizadas en el paquete estadístico EPI INFO versión 6 y STATA. Se inició el estudio con la validación de las variables, existió el análisis descriptivo y luego el analítico culminando con la regresión logística y la medición del efecto determinado para el ensayo clínico, encontrándose que hubo 75% de niños vivos cuyas madres recibieron el medicamento durante las 22 y 28 semanas, en el grupo que no recibió corticoides sobrevivió el 42%; valor $p < 0.002$ diferencia estadísticamente significativa. El RRR fue de 57.4%, RRA 32.9 y NNT 3.

Conclusiones

El uso antenatal de betametasona entre las 22 y 28 semanas de gestación tiene un efecto favorable para disminuir la morbi-mortalidad por enfermedad de membrana hialina en el recién nacido pretérmino.

Palabras clave

Membrana hialina. Corticoides antenatales. Recién nacido

ABSTRACT

Research question

How effective is the pre-natal use of corticoids in relation to the early neonatal morbidity and mortality in patients admitted to the Neonatal Ward at the Women's Hospital in 2001?

Objectives

Determining the effectiveness of pre-natal use of corticoids (betametasone) and the amount of dosage relative to early neonatal morbidity and mortality in patients admitted to the Women's Hospital during 2001.

Design

Randomized controlled clinical study.

Place

Neonatology Ward at the Women's Hospital. Clinical Epidemiology Unit-IINSAD.

Patients

Pregnant women with possible premature delivery admitted at the Women's Hospital due to different causes or illnesses.

Method

A total of 138 patients were studied, admitted due to possible premature delivery, between 22 and 35 weeks; patients were selected through inclusion and exclusion criteria by means of a prepared questionnaire and a clinical obstetrical examination and

* Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer
Profesor Titular de la Cátedra de Pediatría, UMSA.

** Directora de la Unidad de Epidemiología Clínica – IINSAD,
Profesora Titular – UMSA.

Correspondencia Dr. Manuel Díaz Villegas

complementary tests to determine the dosage and frequency for the administration of corticoids. The side effects were also evaluated as well as clinical characteristics of the newborn, whether there was hyaline membrane disease or not.

Results

All data were analyzed through EPI INFO version 6 and STATA software. Data were validated, descriptive and analytical analyses were performed ending with logistical regression plus measurement of the determined effect for the clinical which resulted in 75% of live newborns whose mothers had received medication between 22 and 28 weeks of pregnancy, the survival rate for the

INTRODUCCION

La EMH se debe a una deficiencia del desarrollo que se traduce en una menor cantidad de material con actividad de superficie en la interfaz aire-líquido del pulmón, tal como lo demuestran las curvas de presión - volumen con aire y suero salino en los lactantes que mueren a causa de la enfermedad (Avery y Fletcher, 1974) ^(1,2). La lecitina tensioactiva, que tiene su origen en las inclusiones osmiófilas de las células alveolares del tipo II, se produce a través de dos vías metabólicas diferentes, a lo largo de toda la gestación. A partir de la semana 22 de embarazo, comienza a sintetizarse lecitina tensioactiva a través de la vía metabólica II o de la metiltransferasa, dando lugar a-dipalmitoil-2 miristoil-lecitina (Gluck, 1973) ⁽³⁻⁶⁾ esta vía continúa incrementando su actividad, de modo que al final de la gestación sintetiza la mitad de la lecitina tensioactiva, gracias a la cual el recién nacido prematuro puede sobrevivir, es muy sensible a los cambios del pH, inactivándose en presencia de una acidosis fetal o de una asfixia neonatal. la vía metabólica I, de la fosfolipasa-transferasa, produce dipalmitoil-lecitina, constituyéndose en la vía más importante de la síntesis de agentes tensioactivos, madurando a las 35 semanas de gestación, a partir de cuyo momento el pulmón es bioquímicamente maduro. La causa principal de la Enfermedad de la membrana hialina (E.M.H) es la inactivación o la falta del surfactante pulmonar adecuado. Las manifestaciones de la enfermedad son dependientes de la atelectasia alveolar difusa, el edema y la lesión celular consiguientes ^(7-10, 21-25). El aumento del contenido de agua, la inmadurez de los mecanismos para la eliminación de líquido pulmonar, la ausencia de aposición alveolocapilar y la poca área de superficie para el intercambio de gases, típicos del pulmón inmaduro, también contribuyen a la aparición de la enfermedad ^(12,13). Los progresos significativos realizados en el tratamiento de la E.M.H incluyen el

group that did not get medication was 42%; value $p < 0.002$ significant statistically difference. RRR was 57.4%, RRA was 32.9% and NNT was 3%.

Conclusion

Pre-natal use of betametasone between week 22 and 28 of pregnancy has a favorable effect to diminish the morbidity and mortality due to hyaline membrane disease in premature infants.

Key Words

Hyaline membrane. Prenatal corticoids. Newborns.

diagnóstico prenatal en la identificación de los recién nacidos con riesgo, la prevención de la enfermedad mediante la administración prenatal de glucocorticoides, la mejora de la asistencia perinatal, los progresos del soporte respiratorio y el tratamiento de sustitución del surfactante ^(6,15,32-35). Como consecuencia ha disminuido la mortalidad por E.M.H. Sin embargo, la supervivencia de un número cada vez mayor de prematuros extraordinariamente inmaduros representa un nuevo reto y la E.M.H sigue siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad neonatal ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El recién nacido con EMH es casi siempre prematuro y aparece cianótico cuando respira aire ambiental. La respiración es rápida y trabajosa desde el momento del nacimiento o poco después. La gravedad de la E.M.H se evalúa mediante la puntuación de Silverman ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Las complicaciones más importantes por su frecuencia y su gravedad son: la hemorragia intracraneal, la hemorragia pulmonar y la infección.

Varios factores hormonales influyen sobre la producción de las enzimas que controlan la síntesis de fosfatidilcolina en el desarrollo del pulmón. De estos, los más importantes y útiles clínicamente son los glucocorticoides. Los estudios realizados en fetos de corderos y seres humanos demostraron que la administración de glucocorticoides a las madres respectivas dio como resultado una función respiratoria precoz en los hijos nacidos prematuramente. Los estudios clínicos iniciales de Liggins y Howie demostraron que la administración materna de glucocorticoides disminuyó la incidencia de EMH en los recién nacidos prematuros. Aunque no se han esclarecido los mecanismos precisos por los cuales los glucocorticoides inducen la maduración y la

función pulmonar en los niños prematuros, se ha observado que luego del tratamiento con glucocorticoides se produce un aumento de la síntesis de fosfatidilcolina y la remodelación morfológica de la arquitectura alveolar, incluido el adelgazamiento de los componentes intersticiales del pulmón fetal. Los glucocorticoides regulan varios genes que se asocian con la diferenciación del pulmón fetal, entre ellos los genes que codifican las enzimas que participan en la síntesis de la fosfatidilcolina y las proteínas surfactantes. Los efectos de los glucocorticoides sobre la diferenciación de las células pulmonares están mediados, en parte, por los receptores de los glucocorticoides, los cuales influyen sobre la transcripción genética y la estabilidad del mRNA cuando están ocupados por las hormonas y de este modo alteran la cantidad de proteínas sintetizadas por las células pulmonares ⁽³⁹⁻⁴³⁾.

MATERIAL Y METODOS

El objetivo general fue determinar la eficacia del uso de corticoides (betametasona) en el periodo antenatal en relación con la morbi-mortalidad neonatal precoz (primeros 7 días de vida) en pacientes que acuden al Hospital de la Mujer en el periodo de 2001.

- Evaluar la morbi-mortalidad neonatal con relación al número de dosis de betametazona administrados a la madre en la etapa antenatal.
- Identificar enfermedades y situaciones maternas que alteran el efecto del uso de corticoides.
- Conocer si existen otros efectos por el uso de corticoides en edades gestacionales comprendidas entre las 22 a 36 semanas en relación a ruptura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes, sangrados placentarios e infección materna, cardiopatías maternas, isoimmunización materno-fetal por Rh y grupo sanguíneo, incompetencia cervical y cáncer uterino.

Población y muestra

La población que se estudio corresponde a 170 pacientes mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro que acuden la Hospital de la Mujer por distintas enfermedades y situaciones como por ejemplo: preeclampsia, sangrados placentarios, ruptura prematura de membranas, cardiopatías maternas, isoimmunización materno-fetal por Rh y

grupo sanguíneo, incompetencia cervical, cáncer uterino y otros.

Lugar

El trabajo de investigación es realizado en el centro de referencia de tercer nivel más grande de la ciudad de La Paz que es el Hospital de la Mujer.

Intervención

Para el presente trabajo se sistematizó la intervención con el servicio de Obstetricia y Neonatología del Hospital de la Mujer para seleccionar según criterios clínicos de inclusión y exclusión a las pacientes quienes ingresaban al estudio y en quienes se indicaba la toma del medicamento en estudio, no hubo enmascaramiento ni una aleatorización directa debido a los aspectos éticos de este estudio. Sin embargo existió al azar pacientes que llegaron al servicio en el momento del parto y no recibieron el medicamento, por lo tanto constituyeron en este Ensayo Clínico el grupo control.

Para esto se aplicó un formulario que reporta información de datos generales, este formulario fue aplicado a todas las pacientes que ingresaron al estudio.

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas con edad gestacional comprendidas entre 22 y 35 semanas, sin patología materna sistémica y fetal.
- Pacientes con ruptura prematura y/o prolongada de membranas.
- Amenaza de parto prematuro sin dilatación de cuello uterino
- Embarazadas con cardiopatía grave que indica interrumpir el embarazo.
- Pacientes con patologías de preeclampsia materna, diabetes descompensada, sangrados placentarios, embarazos múltiples, incontinencia cervical y cerclaje que indican interrumpir el embarazo.

Criterios de exclusión

- Embarazadas en trabajo de parto y en quienes se prevé un parto inmediato.
- Pacientes con amnionitis franca.
- Diagnóstico de sufrimiento fetal grave.
- Antecedentes obstétricos y ecográficos de placenta previa oclusiva total sangrante.

- Enfermedad infecciosa aguda.
- Malformaciones congénitas múltiples que impedirá una sobrevida intacta.

Mediciones

Para determinar si existe la amenaza de parto prematuro se realizó un examen clínico obstétrico y medios diagnósticos como ser la ecografía, que son instrumentos validados.

Para medir si existe la enfermedad de Membrana Hialina se utilizaron distintos medios diagnósticos como la radiografía de tórax según Bomsel ya que para este autor la imagen radiológica es de gran valor pronóstico y la clasifica en cuatro estadios, de menor a mayor gravedad:

Estadio 1 o forma ligera: Imagen reticulogranular muy fina. El broncograma es muy discreto, no sobrepasando la imagen cardiográfica, la transparencia pulmonar esta conservada.

Estadio II o forma mediana: Es la forma más clásica. La imagen reticulogranular se extiende a través de todo el campo pulmonar. El broncograma aéreo es muy visible y sobrepasa los límites de la sombra cardiaca. La transparencia pulmonar está disminuida.

Estadio III o forma grave: Los nódulos tienden a hacerse más confluentes. El broncograma es muy visible, pudiendo llegar a apreciarse bronquios de segundo y tercer orden. La transparencia pulmonar está muy disminuida pero todavía se distinguen los límites de la silueta cardiaca.

Estadio IV o forma muy grave: La opacidad torácica es total y sólo se aprecia broncograma. No se distingue la silueta cardiaca y es la manifestación de una ausencia total de aire en el pulmón. Es de muy mal pronóstico (100 % de mortalidad)

La evaluación clínica neonatal la cuál utiliza el método de Silverman y Capurro que son métodos validados.

RESULTADOS

Los resultados se analizaron en el paquete estadístico EPI INFO versión 6 y el programa STATA versión 6, se inició el estudio a través de la validación de los datos para luego proceder al análisis descriptivo de los mismos, luego se continuó con al

estudio analítico y de regresión logística, finalmente se realizó la medición del efecto determinado para Ensayo Clínico.

Para un adecuado análisis de los datos las variables fueron distribuidas de la manera siguiente:

- a) Variable resultado: Estado vital
- b) Variable de exposición: Intervención con Betametasona
- c) Variables de control: Edad de la madre, semana de gestación que recibió el tratamiento, test de Silverman, Apgar al 1 minuto de vida y a los 5 minutos, diagnóstico de edad gestacional según método de Capurro, diagnóstico clínico y ecografico de ingreso a la embarazada, peso y talla del recién nacido, sexo del niño, asfisia, preeclampsia, embarazo múltiple, sangrado placentario y placenta previa, taquipnea, quejido espiratorio, tiraje intercostal y cianosis que presenta el recién nacido, Rx. De tórax según clasificación de Bomsel, estado civil de la madre y grado escolar.

El análisis de los datos se inicia a través de la clasificación de los mismos en dos grupos: el primer grupo son las madres que recibieron tratamiento entre las 22 y 35 semanas de gestación y el segundo grupo no recibió la intervención.

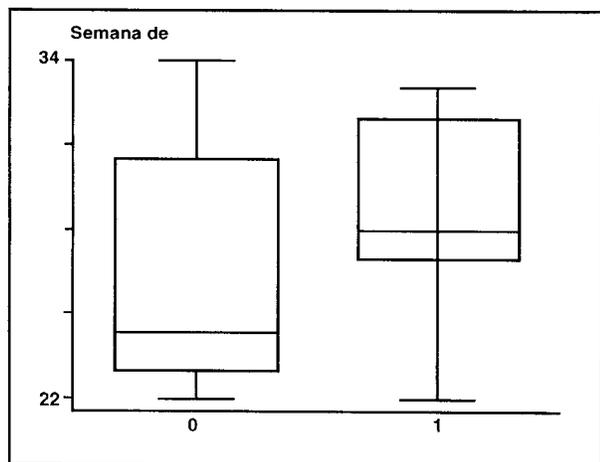
En relación al estado vital del recién nacido y la intervención de las madres entre las 22 y 28 semanas de gestación, se encontró un 75% de niños vivos. En recién nacidos de cuyas madres no se les administró la betametasona sobrevivió el 42% y en el grupo de niños de madres en las cuales se les administro Betametasona a partir de 29 a 35 semanas, la sobrevida fue de 59%. El detalle de la distribución se observa en el Cuadro N°1.

**CUADRO N°1
DISTRIBUCION DE ESTADO VITAL Y SEXO
SEGUN TRATAMIENTO**

VARIABLE	VIVO%	MUERTO%
Varón con Tratamiento	63	37
Mujer con Tratamiento	77	23
Varón sin Tratamiento	50	50
Mujer sin Tratamiento	36	64

Se destaca como resultado principal que los neonatos de madres que recibieron el tratamiento con betametasona para estimular la producción de surfactante entre las 22 y 28 semanas de gestación tuvieron menor mortalidad por la enfermedad de Membrana Hialina dando un valor $p < 0.002$ que es estadísticamente significativo. Ver Gráfico N°1.

GRAFICO N°1
DISTRIBUCION DE LAS SEMANAS QUE SE INICIO EL TRATAMIENTO EN RELACIÓN CON EL ESTADO VITAL



0= Pacientes vivos 1= grupo de pacientes fallecidos

Todas estas variables por su naturaleza fueron analizadas de acuerdo a su distribución en proporciones y para observar si existe o no, asociación con el estado vital del niño y con la administración del medicamento se aplicó la prueba de χ^2 como se observa en los Cuadros N° 2 y N° 3.

Las variables cualitativas relacionadas a la madre, como ser el grado escolar y el estado civil no tuvieron ninguna asociación con el estado vital del niño. Cuadro N° 3

Las características patológicas que presentó la madre durante la gestación también fueron descritas y analizadas porque pueden actuar como posibles confundentes; estas variables son la preeclampsia, placenta previa, embarazo múltiple y sangrados placentarios, mostrando diferencias significativas a través de la prueba de χ^2 dando un valor $p < 0.003$ como se puede observar en el Cuadro N° 2.

CUADRO N° 2
RELACION DE INTERVENCION CON Y SIN TRATAMIENTO

VARIABLE	CHI2 Valor p	COMENTARIO
Sexo	0.744	Sin diferencias significativas
UCI	0.031	Existe diferencia significativa
Asfixia	0.003	" "
Preeclampsia	0.000	" "
Placenta previa	0.039	" "
Taquipnea	0.097	No existen diferencias
Quejido espiratorio	0.182	" "
Tiraje intercostal	0.728	" "
Cianosis	0.340	" "
Rx. Bonsel	0.099	" "
Grado escolar	0.888	" "

Fuente: Elaboración propia

CUADRO N°3
RELACION DE CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTADO VITAL

VARIABLE	CHI2 Valor p	COMENTARIO
Sexo	0.850	Sin diferencias significativas
UCI	0.000	Existe diferencia significativa
Asfixia	0.000	" "
Preeclampsia	0.404	No existen diferencias
Placenta previa	0.126	" "
Taquipnea	0.000	Existen diferencias significativas
Quejido espiratorio	0.000	" "
Tiraje intercostal	0.000	" "
Cianosis	0.000	" "
Rx. Bonsel	0.000	" "
Grado escolar	0.263	No existen diferencias
Estado civil	0.840	" "

Fuente: Elaboración propia

Existe una significancia estadística importante entre los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UCIn) con relación a los que recibieron la intervención (valor $p < 0.03$).

Otro de los datos relevantes que se observan en el Cuadro N°2 es que no existen diferencias estadísticas en relación a la clínica que presenta el neonato en el momento de nacer con el tratamiento, sin embargo existen diferencias significativas con la clínica de la enfermedad y el estado vital, como se observa en Cuadro N°3., como también las alteraciones en la radiografía de tórax según la clasificación de Bonsel en relación a la administración de betametasona.

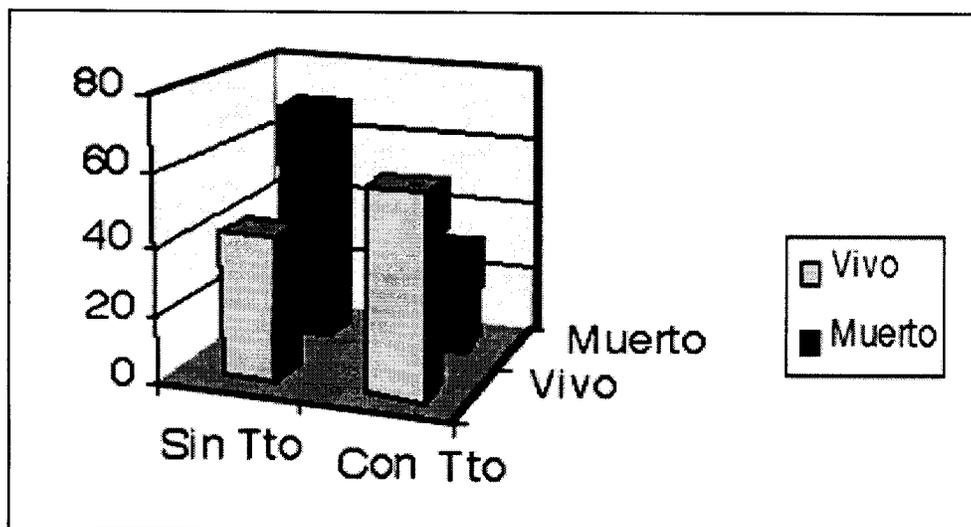
El promedio de Apgar al 1er minuto de vida es estadísticamente distinto ($p < 0.000$) en relación al promedio de Apgar del 1er minuto en pacientes cuyas madres no recibieron la medicación. Es comparable también con los promedios de Apgar evaluados a los 5 minutos de vida a través del test de Silverman durante el primer día, igual que con el peso del recién nacido, este último dato va en directa relación con el diagnóstico promedio de edad gestacional determinada por el obstetra al ingreso

de la paciente y confirmado por la evaluación a través del método de Capurro donde existe una correlación casi perfecta según el Coeficiente de correlación $\rho = 0.987$

Un aspecto relevante es la distribución que tienen los pacientes con y sin tratamiento con relación al estado vital, como se observa en el Gráfico N° 2, además que existe una asociación estadísticamente significativa en la prueba de χ^2 valor $p < 0.001$

GRAFICO N° 2

DISTRIBUCIÓN DEL ESTADO VITAL EN RELACION AL TRATAMIENTO

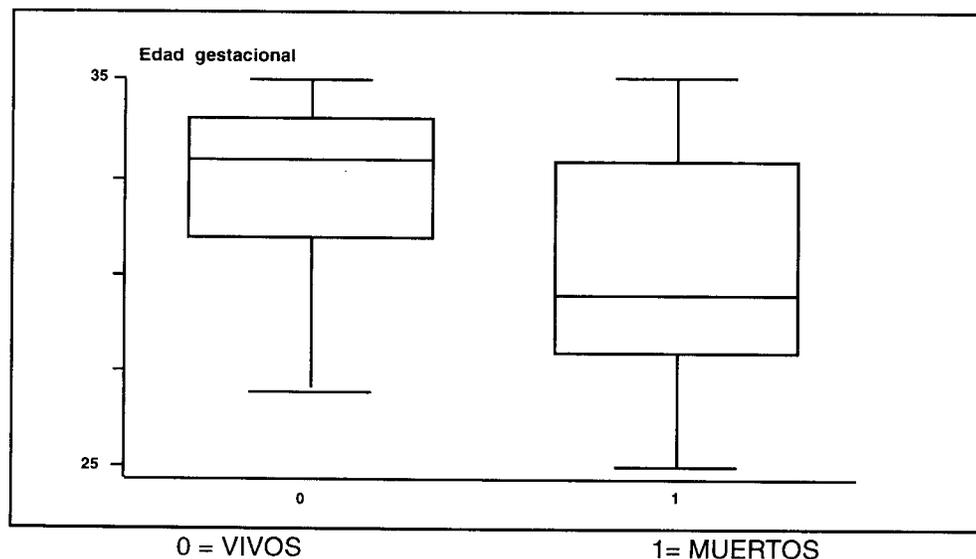


El sexo femenino tuvo mayor mortalidad en el grupo que no recibió tratamiento, en cambio existió una

distribución equitativa en el grupo de la intervención.

GRAFICO N° 3

DISTRIBUCION DEL ESTADO VITAL EN RELACION A LA EDAD GESTACIONAL

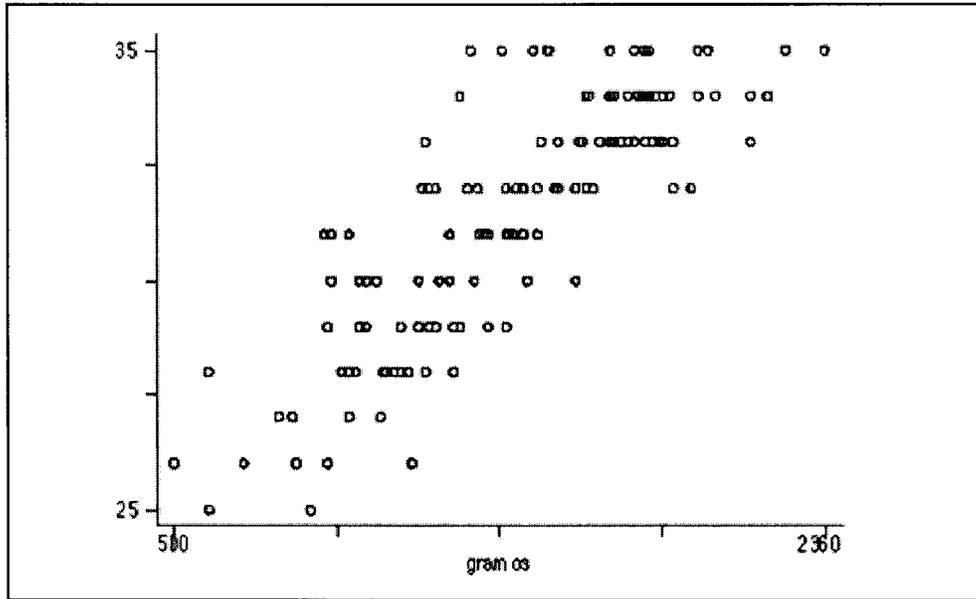


Como se conoce a través de la literatura internacional existe una relación directa entre la gravedad de la EMH y la edad gestacional, a menor

edad gestacional mayor gravedad. Nuestros resultados confirman las investigaciones realizadas por diferentes autores ver Gráfico N° 3.

GRAFICO N° 4

RELACION DE PESO DEL RECIEN NACIDO Y EDAD GESTACIONAL (CAPURRO)



Como se observa en el Gráfico N°4 existe una correlación positiva según el cálculo del coeficiente de correlación rho= 0.84 entre la edad gestacional evaluada por Capurro y el peso del recién nacido.

En Medicina Basada en Evidencia es prioritaria la significación clínica de los resultados más que la significación estadística; los conceptos de medición del efecto como se reporta para un Ensayo Clínico a través del cálculo de Reducción de Riesgo Relativo (RRR), Reducción de Riesgo Atribuible (RRA), y número necesario a Tratar (NNT), hacen hincapié sobre todo en la diferencia entre dos intervenciones o exposiciones. En cambio el valor significativo de p sólo indica la existencia de una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, sin aportar ninguna información relevante sobre el tamaño de la diferencia del efecto estudiado.

Uno de los análisis que permite responder la pregunta de investigación y cumplir con los objetivos planteados es la Medición del Efecto que esta relacionado a la administración antenatal de Betametasona a la madre en forma precoz para inducir la madurez pulmonar fetal y disminuir la

Enfermedad de Membrana hialina, mejorar la calidad de vida, reducir los costos hospitalarios y principalmente disminuir la morbi-mortalidad en un nivel hospitalario de tercer nivel con pacientes de bajo nivel socio económico y cultural.

Medición del efecto

ANALISIS AJUSTADO ENTRE 22 Y 28 SEMANAS DE GESTACION

- Reducción de Riesgo Relativo.- La administración de Betametasona a las madres es forma precoz (entre 22 y 28 semanas), redujo el riesgo de morir en un 57.4 % en recién nacidos prematuros que nacen apartir de las 25 semanas en relación a los prematuros de madres que no recibieron el tratamiento.
- Reducción de Riesgo atribuible.- De cada 100 recién nacidos que enferman con Membrana hialina por falta de surfactante, 32.9 no morirán debido a que sus madres recibieron betametasona durante la gestación.
- Número necesario a tratar.- Es necesario tratar con Betametasona a 3 madres para evitar que

una de ellas tenga recién nacido con la enfermedad de membrana hialina y muera.

ANALISIS AJUSTADO ENTRE 29 Y 35 SEMANAS DE GESTACION

- Reducción de Riesgo Relativo.- La administración de Betametasona a las madres entre las 29 y 35 semanas de gestación, redujo el riesgo de morir en un 28 % en relación a los recién nacidos de madres que no recibieron el tratamiento.
- Reducción de Riesgo atribuible.- De cada 100 recién nacidos que enferman con Membrana hialina por falta de surfactante, 16.39 no morirán debido a que sus madres recibieron betametasona durante la gestación.
- Número necesario a tratar.- Es necesario tratar con Betametasona a 6 madres para evitar que una de ellas tenga recién nacido con la enfermedad de membrana hialina y muera.

Regresión logística

Al realizar el análisis de regresión logística se encuentran tres variables modificadoras de efecto y otras confundentes. Ver Cuadro N° 4. Para realizar una identificación precisa es necesario ajustar con la variable semana de inicio del tratamiento, de esta manera obtenemos además las mediciones de efecto estratificadas en dos grupos que son las pacientes que recibieron intervención desde las 22 a 28 semanas de gestación y el otro grupo son las mujeres que recibieron la intervención entre las 29 y 35 semanas.

DISCUSION

Son múltiples los estudios realizados sobre el uso antenatal de corticoides para prevenir el síndrome de distress respiratorio (SDR) y la muerte de prematuros; uno de los estudios más importantes esta referido a Metanálisis efectuado por Crowley el cuál identificó aproximadamente 15 ensayos clínicos aleatorizados sobre 3500 mujeres y de ese estudio se deduce que la terapia antenatal con corticoides reduce la incidencia de Membrana Hialina en el 50%.^(24 - 25, 29)

Otros autores presentan incidencias de acuerdo a la edad gestacional en semanas donde se produce el parto prematuro, una de las más altas incidencias

es a las 25 semanas con un 93% de EMH lo cual va disminuyendo en proporción inversa al avance de semanas de gestación, llegando a una incidencia del 15% a las 35 semanas.^(6, 32 - 33)

Como dato relevante encontramos que existen diferencias significativas ($p < 0.002$) en la intervención precoz con Betametasona a partir de las 22 semanas de gestación cuando existe amenaza de parto prematuro con el estado vital del recién nacido.

Con relación a las manifestaciones clínicas que presenta el niño prematuro en relación a la maduración pulmonar, son menos graves en aquellos niños de cuyas madres recibieron la intervención en forma oportuna, no ocurre lo mismo en neonatos de cuyas madres no tuvieron control prenatal y no recibieron betametasona, además se trataron de madres que presentaron patologías como preeclampsia, sangrados placentarios u otras complicaciones de la gestación, por estas complicaciones los niños tuvieron mayor incidencia de presentar la enfermedad y morir.

Se demuestra que el uso antenatal de corticoides tiene efectos favorables sobre muchos sistemas fetales y mejora las funciones cardiovasculares, renales, y aparato gastrointestinal.⁽¹³⁻²⁰⁾

Los resultados obtenidos sobre la medición del efecto enfocados a la intervención realizada entre las 22 y 28 semanas es relevante porque Nuestro estudio reporta que existe una reducción de riesgo relativo de 57.4% lo que significa que el tratamiento con betametasona a las madres redujo el riesgo de la enfermedad en relación a los recién nacidos.

Este resultado es comparable con los estudios sobre la terapia de corticoides en etapa antenatal para la prevención de EMH en un 50% Estos datos son importantes en la diferencia clínica como se menciona en Medicina Basada en la Evidencia⁽³⁹⁻⁴²⁾.

Al realizar la inferencia de proporciones para observar si existen diferencias del efecto del tratamiento en relación a la reducción de riesgo relativo entre los grupos de pacientes tratadas entre las 22 y 28 semanas y las del grupo de 29 a 35 semanas, se obtiene un valor $P < 0.000$ estadísticamente significativo.

Otra de las características importantes es el análisis de los costos y para esto existen estudios como en National Institutes of Health (NIH) en el cual publicaron las conclusiones de un grupo de expertos a los que se había convocado para actualizar un meta análisis, revisar el registro neonatal y hacer un análisis de la relación costo-beneficio y una valoración de la literatura científica de acuerdo con los rigurosos estándares del U.S. Preventive Services Task Force (NIH) Consensus Development Conference Statement, 1995; NIH Consensus Development Panel, 1995). Las conclusiones fueron que la incidencia de la E.M.H, de hemorragia intraventricular y de muerte neonatal se reducían en forma substancial (relaciones de ventaja de 0.5, 0.5 y 0.6), considerándose las pruebas como concluyentes. Ni la raza ni el sexo ni la presencia de rotura prematura de membranas influían en los beneficios y, lo que más importante, éstos seguían detectándose en los recién nacidos en los que la exposición fue de 24 horas. En los recién nacidos menores a 28 semanas de vida, las pruebas de la disminución de la incidencia de E.M.H fueron menos concluyentes, pero la gravedad del síndrome y la incidencia de hemorragias intraventriculares graves disminuyeron de manera significativa. ^(32, 40-43)

No existen pruebas razonables de que la incidencia de infección aumente ni en la madre ni en el hijo. Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo no han mostrado la existencia de problemas en la salud general ni en el desarrollo nervioso que pudieran ser atribuidos a la administración de betametasona (Ballard, 1986). En grupo del NIH calculó que si se pudiera aumentar el uso de esteroides antenatales desde el nivel actual del 15% en los prematuros de 24 a 34 semanas de gestación a un nivel más razonable del 60%, el ahorro de

costos por asistencia hospitalaria inicial en E.E.U.U, sería de 157 millones de dólares anuales. ⁽⁴⁰⁾

Las recomendaciones del grupo de NIH son las siguientes:

1) Todos los fetos de 24 a 34 semanas de gestación son candidatos a este tratamiento, 2) En la decisión no debe influir la raza, el sexo, la rotura prematura de membranas, 3) Todas las pacientes elegibles para tratamiento tocolítico deben recibir esteroides, 4) como el tratamiento es eficaz a partir de las 24 horas, sólo en las pacientes en que se prevé un parto inmediato no debe administrarse el tratamiento, 5) Debido a la reducción de la hemorragia intraventricular, las pacientes con un embarazo menor a 30 semanas deben recibir el tratamiento, 6) En caso de amnionitis franca puede interrumpirse el tratamiento, 7) Éste consiste en 12 miligramos de betametasona cada 12 horas. ^(40,42)

Se concluye que el uso de betametasona entre las 22 y 28 semanas de gestación sobre la maduración pulmonar fetal que esta en estrecha relación con la EMH tiene un efecto de disminuir el riesgo de mortalidad en 57.4 %.

En las pacientes que recibieron la medicación para el mismo fin, entre las 29 y 35 semanas de gestación tienen un disminución de riesgo de mortalidad en 28%. Concluyéndose que los dos grupos ajustados por la edad gestacional son distintos en el porcentaje de mortalidad y confirmando que el primer grupo disminuye en más del 50% la mortalidad por EMH en los recién nacidos pretérminos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos por su gentil colaboración al Dr. Eddy Rios C.

REFERENCIAS

1. Avery ME. Desarrollo del pulmón. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica; 1970: p. 3-16
2. Avery ME. Enfermedad de la membrana hialina. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica ;1970, p. 159-92
3. Avery ME. Disfunción pulmonar persistente en los niños prematuros. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. Segunda Edición. Barcelona: Editorial científico médica; 1970, p. 235-7
4. Dorst JP. Valoración radiográfica del tórax. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica; 1970, p. 75-94
5. Vidyasagar D, Shimada S. Sustancia tensoactiva exógena en el síndrome de membrana hialina. Clin Perinatol 1987; 4: 1041- 69
6. Coustan DR. Aspectos clínicos de la aceleración prenatal de la maduración pulmonar. Clin Perinatol 1987; 3: 729- 44
7. Vidyasagar D, Raju TN, Shimada S, Maeta H. Reposición de sustancia tensoactiva: estudios clínicos y experimentales. Clin Perinatol 1987; 3: 745- 70

8. Notter RH, Shapiro DL. Sustancias tensoactivas del pulmón como forma de reposición: aspectos bioquímicos, biofísicos y clínicos. *Clin Perinatol* 1987; 3: 455- 504
9. Stahlman MT. Transtornos respiratorios agudos en el recién nacido. En: Avery GB. *Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido*. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 430-57
10. Nelson NM. El comienzo de la respiración. En: Avery GB. *Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido*. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 197-220
11. Usher R. Prematurez extrema. En: Avery GB. *Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido*. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 282-316
12. Hodson WA, Truog WE. Técnicas especiales en el manejo de problemas respiratorios. En: Avery GB. *Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido*. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 473-503
13. Devoe LD, Santos ER. Valoración fetal preparto en embarazos con hipertensión. *Clin Perinatol* 1991; 4: 789- 814
14. Gerstmann DR, Lemos RA, Claark RH. Ventilación de alta frecuencia: aspectos estratégicos. *Clin Perinatol* 1991; 3: 555- 80
15. Thurlbeck WM. Prematurez y desarrollo pulmonar. *Clin Perinatol* 1992; 3: 489- 514
16. Smith CV. Vigilancia del feto pretérmino. *Clin Perinatol* 1992; 2: 433- 44
17. Martín GI, Sindel BD. Asistencia del neonato de muy bajo peso: uso de la sustancia tensoactiva. *Clin Perinatol* 1992; 2: 455- 64
18. Mercier ChE, Soll RF. Estudios clínicos del extracto de surfactante natural en el síndrome de membrana hialina. *Clin Perinatol* 1993; 4: 713- 40
19. Brown DL, Pattishall EN. Otros usos del surfactante. *Clin Perinatol* 1993; 4: 765- 94
20. Holm BA, Waring AJ. Surfactantes: la siguiente generación en la restitución de surfactante. *Clin Perinatol* 1993; 4: 817- 34
21. Schurch S. Propiedades de la tensión superficial del surfactante. *Clin Perinatol* 1993; 4: 667- 82
22. Jobe AH, Ikegami M. Metabolismo del surfactante. *Clin Perinatol* 1993; 4: 683- 98
23. DeAngelis RL, Findlay JW. Metabolismo de los surfactantes sintéticos. *Clin Perinatol* 1993; 4: 699- 712
24. Simone C, Derewlany L, Koren G. Transferencia de fármacos a través de la placenta: consideraciones en el tratamiento y la investigación. *Clin Perinatol* 1994; 3: 473- 91
25. Ward RM. Aceleración de la maduración del pulmón fetal por medio de fármacos. *Clin Perinatol* 1994; 3: 529-48
26. Berg TG, Devoe LD. Valoración del líquido amniótico. *Clin Perinatol* 1994; 4: 807- 20
27. Toyoshima K, Narahara H, Furukawa M, Frenkel RA, Johnston JM. Factor activador de plaquetas: influencia en el desarrollo de los pulmones fetales, y relación con trabajos de parto normal y prematuro. *Clin Perinatol* 1995; 2: 249- 66
28. Sasidharan P. Corticoterapia en la homeostasis tensional del neonato. *Clin Perinatol* 1998; 3: 781- 800
29. Katwinkler J. Surfactante. *Clin Perinatol* 1998; 1: 17- 34
30. Dekowski SA, Holtzman RB. Reposición de sustancia tensoactiva. Actualización de sus aplicaciones terapéuticas. *Clin Pediatr North Am* 1998; 3: 533- 56
31. Ringer SA. Asistencia al niño de peso ex Jain L. Depuración de líquido alveolar en pulmones en desarrollo y su papel en la transición neonatal. *Clin Perinatol* 1999; 3: 589- 604
32. Stork Ar. Extremadamente bajo al nacer. En: Cloherty JP, Stark AR. *Manual de cuidados neonatales*. 3ra. ed., Madrid; Masson SA; 1999, p. 79-84
33. Liley HG, Stark AR. Síndrome de distrés respiratorio, enfermedad de membrana hialina. En: Cloherty JP, Stark AR. *Manual de cuidados neonatales*. 3ra. ed., Madrid Masson SA; 1999, p. 371-79
34. Hansen T, Corber A. Transtornos de la transición. En: Taeusch HW, Ballard RA. *Tratado de neonatología de Avery*. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 602-29
35. Hansen T, Corber A. Fisiología pulmonar del recién nacido. En: Taeusch HW, Ballard RA. *Tratado de neonatología de Avery*. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 562-75
36. Gomez M, Hansen T, Corber A. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria rebelde a la terapéutica. En: Taeusch HW, Ballard RA. *Tratado de neonatología de Avery*. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 595-601
37. Hansen T, Corber A. Enfermedades de las vías respiratorias. En: Taeusch HW, Ballard RA. *Tratado de neonatología de Avery*. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 661-7
38. Beckman DA, Brent RL. Efectos de las drogas maternas en el desarrollo del feto. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 207-34
39. Nelson NM. El comienzo de la respiración. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana 2001, p. 253-74
40. Papageorgiou A, Bardin CL. El neonato con extremadamente bajo peso al nacer. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 447-74
41. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Transtornos respiratorios agudos. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 487-510
42. Hodson WA, Truog WE. Principios del manejo de los problemas respiratorios. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 535-58
43. Landy HJ. Impacto de las enfermedades maternas sobre el recién nacido. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 185-206