

Efecto de inductores de madurez pulmonar fetal

Abraham Rosas Chávez,* Maritza Mendoza Martínez,** Fernando Escobedo Aguirre,***
Tomás de Jesús Mendoza Martínez****

RESUMEN

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal y es responsable de 75% de las muertes neonatales no vinculadas con malformaciones congénitas. Según la OMS, el nacimiento pretérmino es el que ocurre a partir de la semana 20 y hasta la semana 36 y 6 días. Las principales complicaciones asociadas con la prematuridad son el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, la displasia broncopulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la retinopatía y la sepsis. En este artículo se revisan las indicaciones, la farmacología y el mecanismo de acción de los corticosteroides como inductores de madurez pulmonar fetal.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, betametasona y dexametasona.

ABSTRACT

The preterm delivery is the most frequent cause of perinatal mortality and morbidity. It is responsible for 75% of neonatal deaths unrelated to congenital malformations. According to the WHO, the definition of preterm birth is one that occurs between 20 and 36.6 weeks. The major complications associated with prematurity are respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, the persistence of patent ductus arteriosus, retinopathy and sepsis. This paper reviews indications, pharmacology and action mechanism of corticosteroids as inducers of fetal pulmonary maturity.

Key words: respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, betamethasone and dexamethasone.

La aplicación de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal forma parte principal de los protocolos de tratamiento en embarazos que se complican por causas maternas o fetales; tiene un efecto claro en las estadísticas que demuestran la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatales.

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatales y es responsable

de 75% de las muertes neonatales no vinculadas con malformaciones congénitas. Según la OMS, la definición de nacimiento pretérmino es el que ocurre a partir de la semana 20 y hasta la semana 36 y 6 días.¹

Las principales complicaciones asociadas con la prematuridad son el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, la displasia broncopulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la retinopatía y la sepsis.²

* Médico residente de segundo año de Medicina Materno Fetal.

** Médico adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal.

*** Jefe de servicio y profesor titular del curso de Medicina Materno Fetal.

**** Jefe de enseñanza de la Coordinación de Ginecología y Obstetricia.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

ISSSTE, Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: abrahamrro@hotmail.com
Recibido: octubre, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Rosas CA, Mendoza MM, Escobedo AF, Mendoza MTJ. Efecto de inductores de madurez pulmonar fetal. Rev Esp Med Quir 2008;13(4):181-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en:

Correspondencia: Dr. Abraham Rosas Chávez. Servicio de Medicina Materno Fetal. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,

PARTO PRETÉRMINO

Se define como trabajo de parto pretérmino a la existencia de cuatro contracciones en 20 minutos o de ocho en una hora —lo que implica cambios progresivos en el cuello uterino con dilatación igual o mayor a 2 cm—, que ocurre después de la semana 20 y antes de la semana 37.³

Existen alrededor de trece millones de partos pretérmino cada año en el mundo. Su frecuencia varía en diferentes lugares. Sin embargo, representan la causa más importante de morbilidad y mortalidad perinatales.⁴ Es resultado de un trabajo de parto espontáneo en aproximadamente 50% de los casos, como consecuencia de una rotura prematura de membranas en 30%, y el resto ocurre por complicaciones maternas y fetales.³ La etapa que precede al parto pretérmino es la amenaza de trabajo de parto.

Hay factores socioeconómicos y culturales determinantes; un estudio multicéntrico realizado en España entre 1995 y 1996, que forma parte del *European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome*, concluye que las diferencias sociales representadas por el grado de escolaridad materna y el nivel de ingresos constituyen factores de riesgo para el parto pretérmino. También influyen factores como edades extremas y antecedentes obstétricos adversos.⁵ Las infecciones urogenitales se han relacionado directamente con el trabajo de parto pretérmino. La valoración de la actividad uterina debe ser lo más precisa posible sin dejar de lado la impresión subjetiva de la paciente. La cardiotocografía externa es el examen más adecuado para esto. Ya confirmada la actividad uterina, deberán valorarse los cambios cervicales mediante la exploración genital, se determinan todas las características del cuello uterino, el estado de las membranas amnióticas y la altura de presentación.⁵

Una vez establecido el diagnóstico, la secuencia de tratamiento incluye medidas generales, administración de agentes tocolíticos y administración de inductores de madurez pulmonar fetal. Los uteroinhibidores disponibles en el mercado son betamiméticos, inhibidores de prostaglandinas, antagonistas de canales de calcio, antagonistas de oxitocina y sulfato de magnesio. El objetivo del tratamiento tocolítico es prolongar la gestación y evitar cuanto sea posible el parto antes del término. No se ha demostrado que disminuya efectivamente la

tasa de éste, pero permite aplicar inductores de madurez pulmonar en 48 horas, con la finalidad de mejorar la condición pulmonar fetal y, si es necesario, trasladar a la paciente a un tercer nivel.⁶

Los inductores de madurez pulmonar son corticoesteroides del tipo de betametasona o dexametasona. En la actualidad es de gran controversia su administración a dosis repetidas por su eficacia y posibles efectos adversos descritos en animales y estudios retrospectivos.⁷

FARMACOLOGÍA DE LOS CORTICOESTEROIDES

La betametasona es un glucocorticoide de depósito que tiene un importante efecto mineralocorticoide e inmunosupresor. Existen varias presentaciones en el mercado, la más prescrita es celestone soluspan que contiene 3 mg de fosfato y 2.61 mg de acetato. El fosfato le confiere su potencia que es aproximadamente cuatro a seis veces mayor que la de la hidrocortisona. El acetato le permite su liberación prolongada por lo que incluso siete días posteriores a su aplicación se encuentran concentraciones séricas adecuadas.⁸ Alrededor del 90% se une de manera reversible a proteínas plasmáticas como la albúmina. Se metaboliza en el hígado. Su vida media plasmática es de cinco horas, la biológica es de 36 a 54 horas. Una dosis de 0.6 mg de betametasona equivale a 20 mg de hidrocortisona o 5 mg de prednisona. El acetato de betametasona es lentamente soluble lo que prolonga su vida media, y las sales de fosfato son más solubles y, por tanto, se eliminan más rápido.⁷ Alrededor de 1% se excreta diariamente por vía renal.⁹

La dexametasona es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, con poco efecto mineralocorticoide. Una vez en el plasma 68% se une a proteínas con vida media de cuatro horas y vida biológica de 36 a 54 horas. La sal fosfato la hace más soluble y favorece su rápida disponibilidad. Al igual que los otros corticoesteroides, la dexametasona se une a receptores de esteroide en el citoplasma celular para ejercer su efecto antiinflamatorio por bloqueo de producción de leucotrienos y prostaglandinas. Su metabolismo es hepático y su excreción es renal.⁹

Los dos corticoesteroides tienen estructura química similar, excepto por la existencia de un grupo metilo en la dexametasona.⁹

Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios en el ámbito endocrinológico, neurológico, dermatológico, gastroenterológico, nefrológico e hidroelectrolítico. Los posibles efectos secundarios en la madre son: hiperglucemia, edema agudo de pulmón, susceptibilidad a infección y supresión suprarrenal. Los posibles efectos secundarios en el feto son: aumento de la diferenciación celular, de la involución del timo y de infección neonatal y disminución de la división celular, del crecimiento fetal, de la mielinización, de la madurez neurológica y de la respuesta a las células T. Estos efectos adversos en la madre y el feto se asocian probablemente con dosis repetidas de corticoesteroides.^{2,9}

MECANISMO DE ACCIÓN

En estudios realizados en animales de experimentación se observa que el primer paso es la unión de proteínas citoplasmáticas específicas. Las proteínas receptoras del citoplasma tienen afinidad por los esteroides.¹⁰ El complejo esteroide-proteína migra hacia el núcleo celular donde se liga a un segundo receptor proteico; provoca síntesis de proteínas transcribiendo ADN a ARNm. El complejo glucocorticoide receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARNm para la síntesis de proteínas específicas, por ejemplo, proteínas surfactantes B y C, que tienen importante participación en el desarrollo y la función pulmonar. Los glucocorticoides endógenos regulan componentes del surfactante como proteína B y C que junto con los fosfolípidos son indispensables para disminuir la tensión superficial en el alvéolo pulmonar. En general, los corticoesteroides actúan incrementando la secreción de surfactante pulmonar en el neumocito tipo II. Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular. Esto facilita que el corticoesteroide interactúe con receptores en el ámbito nuclear. La unión al receptor induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN. El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con elevación en la producción de fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina y de las proteínas SP-A y SP-B.¹¹ Los trabajos de Liggins demostraron

que una sola dosis de corticoesteroide era capaz de incrementar la secreción de surfactante pulmonar incluso siete días después de su administración.¹²

También puede favorecer el desarrollo estructural pulmonar mediante mayor producción de elastina y colágena, y el adelgazamiento de tabiques alveolares para facilitar el intercambio de gases.¹³

La influencia farmacológica y bioquímica de los corticoesteroides antenatales se manifiesta por una mayor elasticidad y manejo de mayores volúmenes pulmonares, como resultado de la mayor producción de surfactante.¹³

ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Desde hace más de una década se conoce el efecto benéfico de los corticoesteroides en la madurez pulmonar fetal. Se han estudiado varios de ellos, entre los más importantes están la dexametasona y la betametasona.¹⁴

Las instituciones han visto una mejoría impresionante en la evolución de los neonatos pretérmino de madres que habían recibido corticoesteroides. Es el medicamento de elección antenatal cuando se trata de inducir la madurez pulmonar fetal en los servicios de obstetricia.

A fin de definir la utilidad de los glucocorticoides prenatales en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato se llevó a cabo una serie de estudios clínicos entre 1972 y 1995.¹³

La administración antenatal de corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar fetal se basa en el metanálisis de Crowley con 18 ensayos aleatorios y no aleatorios, estudio publicado en la base de Cochrane.^{6,14}

Se reunieron más de 3,700 recién nacidos. Los estudios compararon la administración de 24 mg de betametasona, 24 mg de dexametasona y 2 g de hidrocortisona contra un placebo, en embarazadas que se esperaba tuvieran un parto pretérmino. La revisión concluyó que la administración de corticoesteroides prenatales disminuye en casi 50% la incidencia de dificultad respiratoria del recién nacido. La disminución más relevante ocurrió en neonatos con más de 48 horas pero menos de siete días de la primera dosis del cor-

ticoesteroide. Los datos mencionados corresponden a la dexametasona y betametasona. Los datos obtenidos para la hidrocortisona no mostraron efectos relevantes.¹³ El análisis mostró un subgrupo de embarazadas con factores de riesgo como la diabetes gestacional, entre otros, y concluyó que los corticoesteroides pueden alterar el control metabólico de las pacientes.

En 1994 el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, los Institutos Nacionales de Salud y la *Consensus Conference* puntualizaron recomendaciones para la administración de corticoesteroides antenatales.¹⁵ Uno de los puntos establecidos es la dosis del medicamento.^{7,10,13,16}

El esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas, o 6 mg de dexametasona cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoesteroide es de 24 mg.^{2,7,14}

CONTRAINDICACIONES

Las fetales son: malformaciones incompatibles con la vida, parto inminente, corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida de bienestar fetal, y las maternas son cetoacidosis diabética y eclampsia, entre otras.

CONCLUSIONES

Todas las embarazadas con riesgo de parto pretérmino entre las semanas 24 y 34 son aptas para recibir corticoesteroides.¹⁷ No debe modificarse la decisión de la aplicación por la raza, sexo del feto o disponibilidad de surfactante para administración posnatal.

Todas las pacientes que reciban tratamiento tocolítico para el trabajo de parto pretérmino también son aptas para recibir corticoesteroides. El tratamiento debe realizarse como se mencionó anteriormente con dexametasona o betametasona 24 mg en 48 horas.¹⁸

El efecto máximo se observa entre las 24 horas y los siete días después de haber iniciado la administración, pero el tratamiento de menos de 24 horas se relaciona también con disminución de la mortalidad neonatal, del síndrome de dificultad respiratoria y de la hemorragia interventricular.

Por ello, deben administrarse corticoesteroides en todos los partos pretérmino, excepto cuando el nacimiento sea inminente.

En pacientes con rotura de membranas, sin signos de corioamnionitis, se recomienda la administración de corticoesteroides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia interventricular.

En embarazos complicados con riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas se aconseja la administración de corticoesteroides, excepto cuando exista una contraindicación materna o la extracción fetal esté indicada por alguna contingencia obstétrica.

No es recomendable la dosis semanal sistemática de corticoesteroides o más de dos esquemas, ya que no ha demostrado tener ventajas, sólo se recomienda el esquema de rescate en pacientes en quienes se sospeche retraso en la madurez pulmonar corroborada por amniocentesis y pruebas de madurez pulmonar, como en el caso de las pacientes diabéticas.¹⁰

REFERENCIAS

1. Cabero RL, Fabre RE. Diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. En: Grupo Mexicano de Consenso. Manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. Ginecol Obstet Mex 2007;75:29-36.
2. Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal. Protocolos SEGO. Prog Obstet Ginecol 2003;46(10):476-9.
3. Grupo Mexicano de Consenso. Consenso sobre el manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. En: Grupo Mexicano de Consenso. Manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. Ginecol Obstet Mex 2007;75(1):37-47.
4. Di Renzo, Cabero Roura. Pautas para el manejo del parto pretérmino espontáneo. Barcelona: Hosp. Vall D'Hebron.
5. Acevedo S. Beneficio de la terapia con inductores de madurez pulmonar. En: Ahued Ahued JR. Prematurez. Un enfoque perinatal. México: Instituto Nacional de Perinatología, 2004;pp:64-90.
6. Crowther CA, Harding J. Dosis repetidas de corticoesteroides prenatales administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales. Oxford: Cochrane Library plus.
7. Alan HJ, Roger FS. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol 2004;190(4).
8. Aguirre BO. Inductores de madurez pulmonar fetal. Estado actual. En: Karchmer S, Fernández Del Castillo C. Obstetricia y medicina perinatal. Temas selectos. Tomo I. COMEGO, 2006;pp:195-202.
9. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas, 2005.
10. Mendoza TJ, Morales MP. Retraso en la madurez pulmonar

- fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73(4).
11. Ballabh, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2002.
12. Liggins GC, Honle RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
13. Matthew J, Bizzarro, Gross I. Efectos de las hormonas sobre el desarrollo pulmonar fetal. En: *Clínicas de ginecología y obstetricia. Temas actuales. Endocrinología del embarazo* 2004;31(4):899-910.
14. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
15. Crowley P. Antenatal corticosteroids; current thinking. *BJOG* 2003;110(20):77-8.
16. Fariba A, Kellie M, et al. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;186(4).
17. Alfievic Z, Di Fraser M. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Royal College Obstet Gynaecol* 2004;7:1-9.
18. Deborah M, Carbone J, Belden L. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *AJOG* 2007;284.e1-4.