

Aminofilina como inductor de madurez pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 y diabetes gestacional; resultados perinatales

Miguel Ángel Serrano Berrones¹
José Román Serrano Berrones²

¹ Asistente de la Dirección.

² Médico adscrito.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, México DF.

RESUMEN

Antecedentes: durante el embarazo son frecuentes las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos; 1 a 3% de las gestantes presentan intolerancia a la glucosa o desarrollan diabetes mellitus gestacional.

Objetivo: evaluar la utilidad de la aminofilina como inductor de madurez pulmonar en las pacientes embarazadas con diabetes gestacional o pregestacional y analizar los resultados perinatales.

Material y métodos: estudio retrospectivo de 1,500 expedientes del Servicio de Medicina Maternofetal, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, durante el periodo 1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2011. Se incluyeron pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional, que iniciaron su control prenatal a más tardar con el inicio del tercer trimestre de gestación, sin ningún tratamiento anterior para la maduración pulmonar fetal.

Resultados: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio en cuanto a tipo de diabetes, distribución por edades, enfermedad hipertensiva asociada, peso de los recién nacidos y evaluación de Capurro. Con la aminofilina se observó disminución importante del síndrome de dificultad respiratoria, lo que se pudo observar con las valoraciones de Silverman; el promedio para el grupo uno fue 0.18 y para el grupo dos 0.023. No hubo diferencias significativas en los resultados de estos dos grupos ($p > 0.05$) pero sí entre estos grupos y el grupo tres ($p < 0.05$).

Conclusiones: la aminofilina es una alternativa eficaz, para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria, en pacientes con diabetes pregestacional o gestacional, por inducir adecuadamente la madurez pulmonar, no es necesaria la administración de más de 2 esquemas.

Palabras clave: aminofilina, maduración pulmonar fetal.

Recibido: septiembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Miguel Ángel Serrano
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos
Coordinación de Ginecología y Obstetricia
Av. Universidad 1321 Col. Florida
CP. 04600 México DF.
maserrano@issste.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Serrano Berrones MA y Serrano Berrones JR. Aminofilina como inductor de madurez pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 y diabetes gestacional; resultados perinatales. Rev Esp Med Quir 2014;19:30-38.

Aminophylline as inducer of lung maturity in patients with diabetes mellitus types 1 and 2, and gestational diabetes; perinatal outcome

ABSTRACT

Background: During pregnancy there are frequent changes in the metabolism of carbohydrates and 1 to 3% of all pregnant women have impaired glucose tolerance or develop gestational diabetes mellitus.

Objectives: To evaluate the usefulness of aminophylline to induce lung maturity in pregnant patients with gestational or pre-gestational diabetes as well as analysis of perinatal outcomes

Material and method: We performed a retrospective review of 1,500 cases of maternal-fetal medicine service of the Regional Hospital Adolfo López Mateos of January 1, 2007 to December 31, 2011, including pregnant patients diagnosed with gestational or pregestational diabetes, who initiated prenatal care later than the beginning of the third trimester of pregnancy, with no previous management for fetal lung maturation.

Results: No statistically significant differences between the different study groups regarding the type of diabetes, age distribution, hypertensive disease associated weights Capurro products and valuation.

Conclusions: Aminophylline is an effective alternative for the prevention of respiratory distress syndrome in patients with preexisting diabetes or gestational properly induce lung maturity, not being necessary to administer more than 2 patterns the same.

Key words: aminophylline, lung maturity.

Durante el embarazo son frecuentes las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, 1 a 3% de las gestantes muestra intolerancia a la glucosa o desarrolla diabetes mellitus gestacional; ello implica un riesgo posterior al embarazo de desarrollar otros tipos de diabetes (principalmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tipo 2) lo cual sugiere similitudes en el tipo de patogenia de ambas alteraciones.¹

La mayoría de estas pacientes son mujeres con predisposición genética o metabólica a la diabe-

tes, incapaces de compensar adecuadamente los efectos diabetogénicos del embarazo (diabetes gestacional). Un grupo menor de pacientes está formado por aquellas mujeres con diabetes diagnosticada ya antes del embarazo (diabéticas pregestacionales, diabetes no dependiente de insulina y diabetes dependiente de insulina). Antes de 1856 no se encuentran registros acerca de la asociación entre diabetes mellitus y embarazo; se pensaba que no eran compatibles, debido, entre otras causas, a una probable atrofia del útero y los ovarios que explicarían la menopausia prematura

que era común en mujeres con diabetes. A partir de 1882, y hasta antes del descubrimiento de la insulina, aparecieron algunas comunicaciones sobre los resultados de embarazo y diabetes; para ese entonces la mortalidad materna era de alrededor de 30% y las pérdidas reproductivas, abortos, óbitos y muertes neonatales cercanas a 75%. Se observó 25% de muertes maternas dentro de los 2 años siguientes a la terminación del embarazo, principalmente por cetoacidosis diabética.^{2,3} El mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes asociada con el embarazo, así como el tratamiento con insulina para lograr concentraciones normales de glucosa en la madre, han logrado abatir casi por completo la mortalidad materna. No obstante, morbilidad y mortalidad perinatales siguen siendo altas a escala mundial: entre 2 y 5%. Asfixia y taquipnea transitoria pueden presentarse con una frecuencia 3 veces mayor que en el embarazo normal.⁴ Las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas son dos a tres veces más frecuentes que en la población en general.

El síndrome de dificultad respiratoria es cinco a seis veces más frecuente en hijos de madres diabéticas debido a la interferencia de la glucosa en la formación del glicerol y al efecto inhibitorio de la insulina sobre enzimas que intervienen en la producción del surfactante pulmonar; es necesaria su prevención mediante inductores de madurez pulmonar. La aminofilina es una metilxantina (sustancia que se forma entre la teofilina y la etilendiamina) usada ampliamente en el tratamiento de la apnea en niños pretérmino;⁵ su mecanismo de acción como estimulador de la producción del factor surfactante sigue bajo estudio pero se sugiere estimulación en la producción de ácidos grasos (fosfatidilcolina) en los neumocitos tipo II por el efecto de elevación importante en el AMP cíclico.

Ya en 1976 Karotkin y sus colaboradores encontraron aceleración en la maduración pulmonar

fetal de conejos aplicando, durante 7 a 10 días, aminofilina intramuscular en dosis de 10 mg/día/kg de peso repartida en 2 dosis.⁶ En 1978 la Dra. Barret y su grupo compararon la liberación de fosfatidilcolina en los pulmones de conejos prematuros,⁷ previa aplicación de aminofilina en dosis de 6.25 mg/kg/día (repartida en dos dosis diarias), pero sólo por tres días, y se comparó con la aplicación de cortisol en dosis de 2 mg/kg/día; se demostró mayor efectividad, en cuanto a producción de fosfatidilcolina, en los conejos tratados con aminofilina. Ese mismo año se comparó la secreción de factor surfactante en fetos de conejo después de la administración de dexametasona, aminofilina o solución salina.⁵ En dicho estudio Corbet y sus colaboradores demostraron que la aminofilina aumenta la secreción del factor surfactante y disminuye la tensión superficial alveolar en mayor grado que el glucocorticoide y con una diferencia aún más significativa con respecto a la solución salina; en este estudio la dosis utilizada fue de 5 mg/kg, dosis única, 2.5 horas antes del sacrificio del modelo animal.⁸ En 1979 Hadjigeorjioy y sus colegas utilizaron aminofilina preparto como método preventivo del síndrome de dificultad respiratoria y la compararon con un grupo control; encontraron diferencias significativas en morbilidad y mortalidad perinatales sin efectos adversos para la madre.⁹ En 1984 Landers y sus colaboradores demostraron que la aminofilina mejora la liberación de factor surfactante y que también acelera el desarrollo anatómico pulmonar en general. En 1986 Cosmi y su grupo disminuyeron tiempo y dosis de administración de aminofilina en conejas embarazadas con resultados favorables.¹⁰ Ese mismo año Papageorgiou y Stern estudiaron los riesgos y beneficios materno-fetales de la aminofilina en comparación con ambroxol, esteroides y hormonas tiroideas.¹¹ En 1987 Luerti y sus colaboradores propusieron a la aminofilina como medicamento alternativo a la betametasona previniendo los efectos adversos de los glucocorticoides.¹² En los años

recientes se ha estudiado mucho el alivio del síndrome de dificultad respiratoria en neonatos prematuros. En 1922 Annibale y sus grupo, y en 1993 Barington, demostraron mejoría de la función pulmonar en neonatos afectados por dificultad respiratoria aunque los neonatos hayan requerido manejo de ventilador al nacimiento.¹³ Abba, en 1997, demostró mejoría del funcionamiento pulmonar con aminofilina en neonatos pretérmino y concluyó que dosis similares de aminofilina intravenosa y teofilina oral mantienen concentraciones séricas terapéuticas similares de teofilina.¹⁴

En México, en el Hospital General de México en 1995, se realizó un trabajo para demostrar la eficacia de la aminofilina como inductor de la maduración pulmonar fetal en embarazos de 28 y 34 semanas, en 24 pacientes sin enfermedades crónicas agregadas, comparadas con 23 a las que se les administró betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal. El análisis concluyó que ambos medicamentos tienen efectos similares en cuanto a la inducción de madurez pulmonar fetal y que la aminofilina es un medicamento efectivo para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

La diabetes es una complicación médica que se presenta en 7 a 12% de los embarazos en México con morbilidad y mortalidad perinatales elevadas: entre 2 y 5% a escala mundial; es la segunda causa de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en Pediatría del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. La inmadurez pulmonar fetal, independientemente de la edad gestacional, es uno de los factores más importantes para morbilidad y mortalidad de los hijos de este tipo de pacientes. De ahí el beneficio que supone el uso de aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal como alternativa al uso de esteroides, relativamente contraindicados en pacientes diabéticas embarazadas.^{15,16}

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio en pacientes embarazadas, del Servicio de Medicina Maternofetal del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, a las que se les diagnosticó diabetes gestacional y pregestacional antes de las 28 semanas de gestación. Fueron evaluadas semanalmente con registro cardiotocográfico y ultrasonografía; las determinaciones de las glucemias de control se hicieron en el laboratorio del hospital. La amniocentesis para determinar madurez pulmonar fetal se efectuó entre las semanas 35 y 36 de la gestación, ésta se efectuó en 25 pacientes con la técnica habitual y guía ultrasonográfica. Para la determinación de madurez pulmonar fetal con prueba de Clemens se usaron agujas espinales calibres 22, jeringas desechables de 20 mL y tubos de ensayo de 5 mL con tapones de hule para agitación posterior a las diluciones. Se consideró madurez pulmonar fetal: Clemens positiva 1:4; madurez pulmonar en transición: Clemens positiva 1:2 e inmadurez: Clemens negativa. A 22 pacientes se les envió al Centro Médico Nacional 20 de noviembre para la determinación de madurez pulmonar fetal mediante perfil de fosfolípidos. Se consideró madurez pulmonar fetal: relación lecitina/esfingomielina (L/E) > 2, fósforo de lecitina: > 3, fosfatidilglicerol: > 10%; madurez fetal en transición: relación L/E 1.5–1.9, fosfatidilinositol presente, fosfatidilglicerol ausente y como inmadurez: relación L/E < 1.4, fósforo de lecitina < 0.4, fosfatidilinositol ausente, fosfatidilglicerol ausente. La aminofilina y la dexametasona utilizadas se obtuvieron de la unidad por ser parte del cuadro básico de medicamentos: aminofilina en ampulas de 250 mg en 10 mL y dexametasona en ampollitas de 2 mL con 8 mg.

Este estudio fue retrospectivo, longitudinal, comparativo y observacional. Se recabó la información de 1,500 expedientes del 1.º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011. El madurador pulmonar a estudiar fue la aminofilina que se administró con

el esquema: 250 mg de aminofilina diluida en 100 mL de solución Hartmann para administrar por vía intravenosa en una hora cada 12 horas (4 dosis). Cinco pacientes tuvieron reacciones adversa no tolerables: cefalea en 2 casos, diaforesis en uno y palpitaciones en otros 2 casos; por lo que se utilizó dexametasona, como inductor de madurez pulmonar, en esos 5 casos. Se utilizó un esquema de 8 mg cada 12 horas (4 dosis) vía intramuscular administrada desde la semana 28 de gestación y repitiendo el esquema cada semana hasta las 32 semanas de gestación. Se incluyeron 66 pacientes que se dividieron en 4 grupos. Grupo uno: 16 pacientes a las que se les administró como madurador pulmonar aminofilina en 2 o menos esquemas; grupo dos: 42 pacientes a las que se les administraron 3 o 4 esquemas; grupo tres: 5 pacientes a las que se les administró dexametasona y grupo cuatro: pacientes a las que no se les administró ningún madurador pulmonar. Con el apoyo del programa estadístico SPSS se creó una base de datos con las variables: tipo de madurador utilizado, distribución del tipo de diabetes según la clasificación de la Dra. Priscila White, distribución por edad, resultados de la prueba de Clemens y resultados del perfil de lípidos, vía de resolución del embarazo, peso de los productos al nacer, resultados del Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento, clasificación de Silverman, valoración de Capurro, efectos adversos de la aminofilina, complicaciones perinatales y la presencia o no de enfermedad hipertensiva asociada con el embarazo. El análisis estadístico se efectuó ANOVA con análisis de diferencias entre las varianzas y diferencias de medias, prueba F de Snedecor, contraste de medias dos a dos de Turkey y prueba de Levene de igualdad de varianzas; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron 66 pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregesta-

cional (tipos 1 o 2) con diagnóstico antes de la semana 28 del embarazo y sin ningún tratamiento con medicamentos para inducir la madurez pulmonar fetal. Todas ingresaron al Servicio de Perinatología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos de enero de 2007 hasta diciembre de 2011. La distribución de las pacientes, de acuerdo con el tipo de diabetes según la clasificación de la Dra. Priscila White, fue la siguiente: 17 tipo A1, 14 tipo A2, 25 tipo B, 7 tipo C, 1 tipo D y 2 tipo R (Cuadro 1). El promedio de edad de las pacientes en el grupo uno fue de 33.3 años, en el grupo dos de 38.3 años, en el grupo tres de 33 años y en el grupo cuatro de 35 años. En cuanto a la valoración de Capurro 13 productos tuvieron menos de 37 semanas (4 del grupo uno, 6 del grupo dos, 1 del grupo tres y 2 del grupo cuatro) y 53 productos más de 37 semanas (12 del grupo uno, 36 del grupo dos, 4 del grupo tres y 1 del grupo cuatro) (Cuadro 2). Se efectuó amniocentesis a 47 de las 66 pacientes estudiadas (71.21%) y la distribución por grupos fue la siguiente: 10 pacientes del grupo uno (62.5%), 32 pacientes (76.19%) del grupo dos y 5 pacientes (100%) del grupo tres. No se les realizó amniocentesis a 19 pacientes (28.78%): 13 por terminación del embarazo antes de la fecha programada y 6 por dificultades técnicas (amniocentesis fallida).

Los resultados de amniocentesis, por grupos, fueron: grupo uno: prueba de Clemens transicional en una paciente (10%), prueba de Clemens maduro en 4 pacientes (40%), prueba por perfil de lípidos transicional en una paciente (10%) y prueba por perfil de lípidos maduro en 4 pacientes (40%); grupo dos: prueba de Clemens maduro en 16 pacientes (50%), prueba por perfil de lípidos transicional en 4 pacientes (12.5%) y prueba por perfil de lípidos maduro en 12 pacientes (37.5%); grupo tres: prueba de Clemens transicional en 2 pacientes (40%), prueba de Clemens maduro en 2 pacientes (40%) y prueba de perfil de fosfolípidos transicional en una paciente (20%). No hubo diferencias estadística-

Cuadro 1. Distribución de las pacientes por tipo de diabetes según la clasificación de la Dra. Priscilla White

Tipo de diabetes	Tipo de maduración pulmonar				Total
	Aminofilina 2 o menos esquemas	Aminofilina más de 2 esquemas	Dexametasona	Ningún madurador pulmonar	
A1	7	9	1	-	17
A2	4	9	1	-	14
B	5	18	1	1	25
C	-	4	1	2	7
D	-	1	-	-	1
R	-	1	1	-	2
Total	16	42	5	3	66

Cuadro 2. Distribución de acuerdo con las semanas de gestación

Grupo	Valoración de Capurro	
	Menos de 37 semanas	Más de 37 semanas
Uno	4	12
Dos	6	36
Tres	1	4
Cuatro	2	1
Total	13	53

mente significativas entre los grupos uno y dos ni entre estos y el grupo tres ($p > 0.05$) (Cuadro 3). Cabe mencionar que se realizó amniocentesis a 9 pacientes de las 13 que tuvieron productos con Capurro menor a 37 semanas, los resultados fueron: Clemens maduro en 2 pacientes y prueba de perfil de fosfolípidos maduro en 7 pacientes. La distribución de los productos por su peso al nacimiento tuvo promedio de 3,336 g para los grupos uno y dos, de 2,995 g para el grupo tres y de 3,562 g para el grupo cuatro. El promedio del

Apgar al minuto para el grupo uno fue de 7.81, para el grupo dos de 8.09, para el grupo tres de 7.4 y para el grupo cuatro de 4.66. No hubo diferencias significativas en el puntaje de Apgar al minuto entre los grupos uno y dos ($p = 0.987$), entre los grupos uno y tres ($p = 83$) ni entre los grupos dos y tres ($p = 67$). Si existió diferencia significativa de los grupos uno, dos y tres con el grupo cuatro ($p < 0.05$). Promedio de Apgar a los 5 minutos: grupo 8.93, grupo dos 9.16, grupo tres 8.8 y grupo cuatro 5.66. No existieron diferencias significativas entre los grupos uno y dos ($p = 1$); entre los grupos uno y tres ($p = 0.9$) ni entre los grupos dos y tres ($p = 0.9$). Sí hubo diferencia significativa de los grupos uno, dos y tres con el grupo cuatro ($p < 0.05$). El promedio de la valoración de Silverman fue de 0.18 para el grupo uno, 0.023 para el grupo dos, 0.75 para el grupo tres y de 3 para el grupo cuatro; no existió diferencia significativa entre los grupos uno y dos ($p = 5$) pero sí hubo diferencias significativas entre los siguientes grupos: uno y

Cuadro 3. Resultados de amniocentesis por grupo

Tipo de prueba	Grupo uno	Amniocentesis	
		Grupo dos	Grupo tres
Clemens transicional	1 (10%)	-	2 (40%)
Clemens maduro	4 (40%)	16 (50%)	2 (40%)
Perfil de lípidos transicional	1 (10%)	4 (12.5%)	1 (20%)
Perfil de lípidos maduro	4 (40%)	12 (37.5%)	-
Total	10	32	5

tres ($p = 0.0001$); grupos dos y tres ($p = 0.001$); grupos dos y cuatro ($p = 0.0001$); grupos tres y cuatro ($p = 0.001$). Entre las complicaciones perinatales hubo sufrimiento fetal agudo en 1 de los productos del grupo uno, en 1 del grupo dos, en 2 del grupo tres y en 1 del grupo cuatro. Óbito en 3 casos: el primero en el grupo tres (embarazo de control metabólico difícil tipo R que se complicó con preeclampsia severa, producto femenino de 29 semanas de gestación con circular de cordón apretada a cuello); segundo óbito en el grupo cuatro (producto masculino con 33 semanas de gestación y peso de 2,995 g, placenta circunvalada, con circular de cordón apretada a cuello, con diabetes tipo C); el tercer óbito también en el grupo cuatro (producto de sexo masculino de 34 semanas de gestación, 1,800 g con diabetes tipo C y circular de cordón apretada a cuello) (Cuadro 4).

Se presentaron diferencias significativas entre los grupos uno y cuatro ($p < 0.05$), dos y tres ($p = 38$), dos y cuatro ($p < 0.05$) y grupos tres y cuatro ($p = 0.001$). En cuanto a la enfermedad hipertensiva asociada con el embarazo ésta se observó en 25.75% de las pacientes; preeclampsia leve en 14 pacientes (21.21%), preeclampsia severa en 2 pacientes (3.03%) e hipertensión crónica en una paciente (1.5%); no hubo diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$).

La resolución de los embarazos fue como sigue: intervención cesárea en 16 pacientes (100%) del

grupo uno, en 39 pacientes (92.8%) del grupo dos, en 5 pacientes (100%) del grupo tres y en 2 pacientes (66.6%) del grupo cuatro. Vía vaginal en 3 pacientes (7.14%) del grupo dos y en 1 paciente del grupo cuatro (33.3%) (Cuadro 5). En cuanto a los efectos adversos producto de la administración de aminofilina se observaron en 5 pacientes (8.62%): 2 pacientes (3.44%) tuvieron cefalea, una paciente (1.72%) diaforesis y dos palpitaciones (3.44%).

Cuadro 5. Distribución de acuerdo con la vía de resolución del embarazo

	Vía de resolución			
	Grupo uno	Grupo dos	Grupo tres	Grupo cuatro
Parto	16	39	5	2
Cesárea	-	3	-	1
Total	16	42	5	3

CONCLUSIONES

Morbilidad y mortalidad perinatales, entre las pacientes embarazadas con diabetes pregestacional o gestacional, son altas (2 a 5%); una de sus principales causas es el síndrome de dificultad respiratoria en los productos debido a la interferencia de la glucosa en la formación de glicerol y el efecto inhibitorio de la insulina sobre las enzimas que intervienen en la producción de factor surfactante pulmonar. De ahí la importancia de la administración de inductores de madurez pulmonar.

Cuadro 4. Distribución por grupos de acuerdo con su condición perinatal

	Grupo uno	Condición perinatal al nacimiento		Grupo cuatro
		Grupo dos	Grupo tres	
Promedio de peso al nacer	3336	3336	2995	3562
Apgar al minuto	7.8	8.09	7.4	4.6
Apgar a los 5 minutos	8.9	9.16	8.8	5
Silverman	.18	0.023	0.75	3
Sufrimiento fetal agudo	1	1	2	1
Óbito	-	-	1	2

El uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar es conocido desde los estudios de Liggins en 1972, que revelaron una disminución significativa del síndrome de dificultad respiratoria; sin embargo, están relativamente contraindicados en pacientes diabéticas debido al descontrol metabólico (hiperglucemia) que pueden ocasionar. Es importante evaluar la aminofilina, que es una xantina de fácil acceso y administración, como inductor de madurez pulmonar fetal en este tipo de pacientes. En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos en cuanto a tipo de diabetes, distribución por edades, enfermedad hipertensiva asociada (25.7%), peso de los productos al nacimiento ni valoración de Capurro.

Se realizó amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal a 47 pacientes de las 66 que conformaron el estudio, no se observaron diferencias significativas entre los resultados obtenidos con la administración de aminofilina o dexametasona. Hay que mencionar que de las 13 pacientes que tuvieron productos con Capurro menor a 37 semanas a 9 se les efectuó amniocentesis y se observaron muy buenos resultados con la administración de aminofilina pues se corroboró madurez pulmonar fetal en 2 casos mediante prueba de Clemens y en 7 mediante perfil de lípidos.

En las valoraciones de Apgar tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron aminofilina (2 o menos esquemas o más de 2 esquemas, la puntuación en el primer promedio fue de 8.93 y en el segundo de 9.16) y el grupo que recibió dexametasona (promedio de las puntuaciones de 8.8), pero sí entre estos grupos y el grupo que no recibió ningún madurador pulmonar (promedio de sus puntuaciones de 5.66). Con el uso de aminofilina se observó una disminución importante del síndrome de dificultad respiratoria, lo que se pudo corroborar con las valoraciones de Silverman: promedio

para el grupo 1 (en donde se utilizaron dos o menos esquemas de aminofilina) de 0.18; para los grupos 2 y 3 con el grupo 4, cuyo promedio de valoración de Silverman fue de 3. No hubo productos óbitos en las pacientes tratadas con aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal. Hubo un producto óbito en el grupo tratado con dexametasona que tuvo circular de cordón apretada al cuello y dos más en el grupo 4, uno con placenta circunvalada y el otro con circular apretada a cuello. De las 58 pacientes tratadas con aminofilina sólo 5 (8.62%) presentaron reacciones adversas, que consistieron en cefalea en dos pacientes, diaforesis en una y palpitaciones en otras dos. El síndrome de dificultad respiratoria no se observó en ninguno de los productos que nacieron antes de las 34 a 36 semanas con administración previa de aminofilina.

REFERENCIAS

1. Peters R, Kjops S, Xiang A, Buchanan T. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;27:227-230.
2. Kahn S. Regulation of Cell function in vivo. *Diabetes Rev* 1996;4:372-389.
3. Hadden D. A historical perspective on gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:210-216.
4. Silverman B, Purdy L. The intrauterine environment: implications for the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Res* 1996;4:21-35.
5. Abbas Al-Omran M, et al. Theophylline concentration following equal doses of intravenous aminophylline and oral theophylline in preterm infants. *Am Journal Perinatology* 1997;14:147-149.
6. Karotkin E, et al. Acceleration of fetal lung maturation by aminophyllin in pregnant rabbits. *Pediatrics Res* 1976;10:72-722.
7. Barrett C, et al. Effect of aminophylline upon survival pulmonary mechanics and secreted phosphatidylcholine of prematurely delivered rabbits. *Pediatrics Res* 1978;12:38-42.
8. Corbet A, et al. Effects of aminophyllin and dexametasona on secretion of pulmonary surfactant in fetal rabbits. *Ped Res* 1978;12:797-799.
9. Hadjigeorgiou E, et al. Antepartum aminophylline treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Am J Gynecol* 1979;135:257-260.

10. Landers S, et al. Effect of aminophylline and caffeine on total and phospholipid in fetal rabbits lung. *Am Rev Resp Dis* 1984;130:204-306.
11. Papageorgiou A, Stern L. Antenatal prevention of the neonatal respiratory distress syndrome benefits and potential risk of the mother and the infant. *J Perinat Med* 1986;14:75-80.
12. Luerti M, et al. An alternative to steroids of prevention of RDS: Multicenter controlled study of compareteambroxol and betametasone. *J Perinato Med* 1987;15:227-238.
13. Barington K, Dols A. A randomized controlled trial of aminophylline in ventilator weaning of premature infants. *Crit Care Med* 1993;21:846-50.
14. Di Renzo G, Anceschi M, Cosmi E. Lung surfactant enhancement in utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32:1-11.
15. Gojnic M, Pervulov M. Artificial fetal lungmaturation-prevention of antenatal complications in premature deliveries. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:61-4.
16. Adén U. Methylxanthines during pregnancy and early postnatal life. *Handb Exp Pharmacol* 2011;200:373-89.