

Revista del Hospital Materno Infantil RAMÓN SARDÁ

"Publicar es sinónimo de trabajo, de esfuerzo, de estudio, de sabiduría"



Año 2009
Volumen 28
Número 2

Editor Responsable

Asociación de Profesionales del
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Director Publicaciones

Dr. Carlos Grandi^a

Sub-Director

Publicaciones

Dr. Eduardo Valenti^a

Secretaría:

Gabriela Tielas

Consejo Asesor

Dr. Miguel Larguía

Comité de Redacción

Dra. Liliana Botto^a

Dra. Graciela Briozzo^a

Dra. Susana Der Parsehian^a

Dr. Víctor Feld^a

Lic. María Aurelia González^a

Dra. Celia Lomuto^a

Dra. Iris Schapira^a

Dr. Oscar Torres^a

Dra. Mónica Waisman^a

Dr. José L. Tapia^b

Dr. Lucas Otaño^c

Dr. Gonzalo Mariani^b

Dra Viviana Cunha Cardoso^d

a. HMI "Ramón Sardá".

b. Pontificia Universidad Católica, Chile.

c. Hospital Italiano de Buenos Aires.

d. FMRP, Universidad San Pablo, Brasil.

Secretaría

Esteban de Luca 2151

(1246) Buenos Aires • Argentina

Telefax: 4943-7779 • website: www.sarda.org.ar

E-mail: asociacionsarda@yahoo.com.ar

Comisión Directiva de la Asociación de

Profesionales del Hospital M.I. Ramón Sardá

Presidente: Dr. Víctor Feld

Vicepresidente: Dr. Rubén Almada

Secretario General: Dra. Cristina Celesia

Secretaría Actas: Dra. María Salomé Outles

Tesorera: Dra. Blanca Ruiz

Vocales: Lic. Gabriela Dolinsky

Dra. Odelza Vega

Obs. Alicia Pécora

Obs. Beatriz Ferrari

Dra. Rosario Angelini

Dra. Silvana Naddeo

Dra. Elsa Andina

Dra. Liliana Botto

Dra. María Sánchez

Dra. Ana Aspres

SUMARIO

EDITORIAL

- 50 La diáspora de talentos
N. Bär

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 51 Dosis múltiples de corticosteroides prenatales para el parto prematuro (MACS): estudio aleatorio controlado
Kellie E Murph, Mary E Hannahb, Andrew R Willan, Sheila A Hewson, Arne Ohlsson, Edmond N Kelly, Stephen G Matthews, Saro Saigal, Elizabeth Asztalos, Susan Ross, Marie-France Delisle, Kofi Amankwah, Patricia Gusell, Amiram Gafni, Shoo K Lee, B Anthony Armson, para el grupo de colaboración con MACS
Traducción: *Mariana Rial y Oscar Torres*

- 66 Contacto madre-hijo en cesáreas: estudio controlado y randomizado con carbectomía
Fernando López D'Amato, Eduardo Valenti, Quiña Cristina y Beatriz Burdot

- 71 Crecimiento, desarrollo y lactancia materna de hijos de madres adolescentes
Jorgelina Beatriz Pomata, Norma Aspres, Monica Waisman, Claudio Palonsky, Adriana Blanco, Ana Ledesma, Silvia Cristina Fernández, Liliana Mabel Malisani, Patricia Laura Rey, María Cristina Fenucci, María Daniela Rimoli Schmidt y María Aurelia González

ACTUALIZACIÓN

- 78 Alteración de la masa ósea en la infancia y en la adolescencia: revisión bibliográfica
M. Verónica Secondi, Lorena Flores, María S. Perez y Silvina Ramírez Almanzac

ARTÍCULO ESPECIAL

- 86 Transfusión en neonatología
Ana Del Pozo

Incorporado al Índice LILACS
(Literatura Latinoamericana para las Ciencias de la Salud). OMS/OPS

Indizada en IMBIOEMED. <http://www.imbiomed.com>

Indizada en REDALYC. <http://www.redalyc.vaemex.mx>

Suscripciones anuales: \$ 20 / Precio por número: \$ 5

Producción gráfica: **IDEOGRAFICA** 4327-1172
ideografica@interlink.com.ar

TRANSFUSIÓN EN NEONATOLOGÍA

Dra. Ana Del Pozo^a

En los últimos 20 años se ha incrementado marcadamente la atención que se brinda a la calidad en los sistemas de salud, a la evaluación de esa calidad y a la garantía de la misma.

Los 80's, con el advenimiento de la pandemia del SIDA y su transmisión por transfusión, y más recientemente la aparición de nuevos agentes detectables y endémicos en nuestra región como el HTLV, sumado a la posibilidad de detectar los anticuerpos y antígenos de la hepatitis C, han producido algunos cambios en la conducta de los médicos que prescriben sangre y de los sistemas de salud frente los bancos de sangre, los servicios de medicina transfusional y la indicación de los componentes de la sangre, aunque esos cambios son insuficientes, por lo que se hace necesaria una política activa desde los expertos para mejorar la seguridad sanguínea interesando en ello a los que conducen las políticas gubernamentales de salud y a la comunidad médica general.

La transfusión de sangre es una intervención terapéutica de alto valor, puede salvar vidas y es parte del sostén de muchas intervenciones médicas para las que es indispensable. La sangre segura es un recurso escaso y caro, y a esto se agrega la baja

disponibilidad de RR.HH. capacitados para ejercer nuestra especialidad. La capacitación, desde todas las estrategias disponibles es una meta, para cuyo alcance se requiere el desarrollo de numerosas actividades, acciones y tareas.

Una de las actividades prioritarias en nuestro campo, es educar en el uso terapéutico de la sangre y sus componentes.

Ello requiere salir del Servicio de Medicina Transfusional, trabajar en equipo con todos los profesionales que integran el proceso de la transfusión, especialmente con los médicos que las prescriben.

Cuando se toma la decisión de transfundir a un paciente deben sopesarse los riesgos conocidos de la transfusión y la necesidad de proveer una adecuada oxigenación a los

tejidos, o que se aporte un elemento hemostático fundamentalmente requerido, teniendo en cuenta qué tipo de recurso se está utilizando. Los pediatras deben estar especialmente atentos a, y ser parte de ese proceso de toma de decisiones, ya que la mayor parte de sus pacientes tienen por delante una larga vida. Lamentablemente muchos estudios han mostrado que frecuentemente las transfusiones en pediatría son indicadas sin una apropiada indicación.¹

Los avances logrados en la atención médica permiten ahora la sobrevida de los recién nacidos muy prematuros. Los bancos de sangre deben ser capaces de preparar componentes adecuados para satisfacer las necesidades únicas de los recién nacidos de bajo peso (< 1.500 g) y los de muy bajo peso (< 1.000 g), cuya volemia reducida y disfun-

Los bancos de sangre deben ser capaces de preparar componentes adecuados para satisfacer las necesidades únicas de los recién nacidos de bajo peso (< 1.500 g) y los de muy bajo peso (< 1.000 g), cuya volemia reducida y disfunción orgánica ofrecen escaso margen de seguridad.

a. Jefa del Servicio de Hemoterapia y Directora del Banco Nacional Público de Sangre de Cordón Umbilical. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Correo electrónico: adelpozo@garrahan.gov.ar. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. Programa consulta al experto. Coordinadora: Dra. Graciela León de González.

ción orgánica ofrecen escaso margen de seguridad.

Debido a la introducción del tratamiento con surfactantes, la administración de óxido nítrico, del uso de respiradores de alta frecuencia y la adhesión a guías clínicas para el uso apropiado de la sangre, se ha reducido en los últimos años el número de transfusiones en esta población de pacientes y, en la actualidad la mayoría de ellas se destina a recién nacidos que pesan menos de 1.000 g. En esta etapa de la vida del niño la respuesta al estrés causado por diferentes eventos, la hipovolemia y la hipoxia son muy diferentes a la de los niños mayores. Por eso es que en Pediatría se divide la medicina transfusional en las etapas neonatal, la de lactantes de menos de 4 meses y la de los infantes mayores. Las diferencias fisiológicas marcan el diferente abordaje transfusional desde el diagnóstico inmunohematológico, hasta la forma en que se realiza la compatibilidad pretransfusional, basado ello en la incapacidad (salvo casos excepcionales) de formar anticuerpos contra los glóbulos rojos de RN menores de 4 meses.²

Por lo expuesto, también la preparación de Componentes de la Sangre para la población pediátrica, en especial para los RN, es más demandante que para los pacientes adultos. Las instituciones que dan asistencia a estos pacientes deben establecer un método para establecer y comunicar cuáles son las necesidades especiales de estos niños y debe haber un mecanismo interno (dentro del programa de calidad del servicio de Medicina Transfusional y los bancos regionales de sangre) que asegure que esos componentes estarán disponibles cuando el paciente los requiera.

Eritropoyesis fetal y neonatal

“En el embrión en desarrollo, la localización de los focos hematopoyéticos predominantes se desplaza desde la pared del saco vitelino hasta el hígado y la médula ósea, en las primeras 24 semanas”.³

Los niveles de eritropoyetina (EPO) se incrementan y regulan adecuadamente la hemopoyesis durante la vida intrauterina debido a la baja tensión de oxígeno del ambiente en que se encuentra el feto, y los glóbulos rojos se adaptan muy bien a esta circunstancia, debido al alto contenido en hemoglobina fetal (Hb F) y ésta tiene alta afinidad

por el oxígeno, facilitando el intercambio desde los eritrocitos maternos a los fetales durante todo el embarazo.

Cuando se llega a alrededor de las 32 semanas de gestación se inicia la conversión o cambio, iniciándose la producción de Hb del adulto (Hb A) y, al nacer, la Hb F representa entonces 60% a 80% de la hemoglobina total, lo que hace que los prematuros posean niveles más elevados de Hb F que los recién nacidos de término, ya que no tuvieron tiempo de realizar el viraje completo.

La hemoglobina de la sangre del cordón umbilical en los RN de término es, en promedio, de $16,9 \pm 1,6$ g/dL y en la de los prematuros, de $15,9 \pm 2,4$ g/dL.

La Hb A mejora la liberación de oxígeno a los tejidos; por lo tanto, en los recién nacidos enfermos con severa afectación cardiorrespiratoria y/o sépticos, de muy bajo peso, puede estar indicada la transfusión de concentrado de glóbulos rojos (CGR) para mejorar el transporte de oxígeno aportado por la transfusión de sangre adulta (aporte de Hb A) ya que en esas circunstancias se necesita una óptima liberación de oxígeno a los tejidos.

La hemoglobina de la sangre del cordón umbilical en los RN de término es, en promedio, de $16,9 \pm 1,6$ g/dL y en la de los prematuros, de $15,9 \pm 2,4$ g/dL.

La adaptación a la anemia

La consecuencia más importante de la anemia es la reducción de la **entrega del oxígeno (DO₂)** a los tejidos, la cual está determinada por, la concentra-

ción de hemoglobina en la sangre, su saturación, la velocidad con la que la sangre circula hacia los tejidos (en general, el gasto cardíaco), y la eficiencia con la cual la hemoglobina descarga el oxígeno a los tejidos.

Está sujeta a controversia la definición acerca de cuál es el mínimo nivel de Hb y de DO₂ (denominado DO₂ crítico) por debajo de los cuales el consumo tisular de oxígeno está comprometido

En adultos sanos⁴ se demostró que el DO₂ crítico es inferior a 10 mL de oxígeno por kg y por minuto, cuando la concentración de hemoglobina es de 5.0 g/dL. En niños sanos sometidos a **intervenciones quirúrgicas** podría ser necesaria una concentración mayor de la hemoglobina por varias razones, entre las que están el requerimiento metabólico basal del niño sano, que es más alto que el de los adultos y el stress experimentado en este período, que hace que aumente el consumo de oxígeno (VO₂).

La anemia disminuye la capacidad de transporte de oxígeno; sin embargo, se debe tener en cuenta que la cantidad de oxígeno entregada a los tejidos excede de dos a cuatro veces las necesidades del mismo en el individuo normal.⁵

En las primeras semanas de vida la concentración de hemoglobina desciende.

Este fenómeno se denomina “anemia fisiológica del lactante” en los recién nacidos de término y “anemia fisiológica del prematuro” en los pretérmino.

Se la considera fisiológica porque es secundaria a necesidades de O₂ en relación a su masa globular y es autolimitada, se tolera generalmente sin complicaciones ni síntomas de enfermedad.

En esta etapa aumentan en el RN el flujo sanguíneo pulmonar, la pO₂ arterial y el contenido eritrocitario de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DGP) y la hemoglobina A, cuyo efecto aumenta la oxigenación tisular. A la vez, los tejidos oxigenados producen una disminución de la EPO y de la eritropoyesis. Es importante hacer notar también que la vida media de los GR fetales es más corta y que el RN crece rápidamente, como dos factores importantes en la generación de la anemia fisiológica del lactante.

Estudios relacionados con la **eficacia de la transfusión de CGR** demuestran que la misma se asocia en forma categórica a un aumento en el transporte de oxígeno⁶ pero con poco impacto sobre el consumo de oxígeno tisular.^{7,8} Sin embargo, el problema clínico que se plantea es que hasta el presente es imposible identificar en forma prospectiva qué paciente responderá a las transfusiones de CGR con un aumento del consumo tisular de oxígeno.⁹

Estudios iniciales realizados por Shoemaker (que incluye un metaanálisis) sugieren que niveles supranormales de transporte y consumo de oxígeno se asocian a mejores resultados clínicos en pacientes críticamente enfermos.

Ensayos clínicos randomizados prospectivos^{10,11} y un metaanálisis adicional¹² no lograron confirmar dichos resultados y, por el contrario, sugieren la posibilidad de que la estrategia de transfundir CGR para alcanzar niveles superiores de transporte de oxígeno que los establecidos –descrito como volumen minuto cardíaco > 4,5 L/min/m², presión de oclusión de la arteria pulmonar menor a 18 mm

Hg, transporte de oxígeno > 600 mL/min/m², y consumo de oxígeno > 170 mL/min/m²– puede resultar en peores resultados clínicos y en aumento de la mortalidad, en pacientes críticos.

La tasa de descenso de la Hb en el RN depende de la edad gestacional al nacer; podría llegar a 8 g/dL a las 4-8 semanas en los prematuros de 1.000-1.500 g y a 7 g/dL en los de menos de 1000 g.

¿Cuáles son aspectos particulares de la fisiología neonatal?

Peso y volemia del lactante

La volemia de los recién nacidos de término es de alrededor de 85 mL/kg y en los prematuros de bajo peso, de 100 mL/kg.

El incremento en la sobrevivencia de los neonatos de bajo peso, como se menciona en la introducción, genera un cada vez mayor uso de sangre en esta población de pacientes.

La **pérdida iatrogénica de sangre** provocada por la necesidad de realizar estudios de laboratorio, complejos y reiterados, lleva a estos pequeños pacientes a la anemia y a la necesidad de recibir transfusiones de concentrados de glóbulos rojos. En estos casos solo se transfunde el volumen necesario para mantener las funciones vitales o un hematocrito definido para diferentes

condiciones clínicas.

La compensación de la hipovolemia sólo se asemeja a la del adulto a partir de los cuatro años de vida, por lo tanto los recién nacidos no compensan la hipovolemia. Cuando el volumen circulante disminuye en un 10%, el RN reduce el volumen de bombeo ventricular izquierdo y no incrementa la frecuencia cardíaca, produciéndose un aumento de la resistencia vascular periférica y un descenso del volumen minuto, para mantener la tensión arterial sistémica, lo cual lleva al deterioro de la perfusión y oxigenación tisulares, y a la acidosis metabólica. Se debe ser muy cauteloso y conservador con las extracciones que se realizan para los estudios de laboratorio a los neonatos de muy bajo peso, que requieren estudios frecuentes. Debe implementarse el uso de microtécnicas y estudios no invasivos.

¿Cómo responde el RN a la eritropoyetina?

Ohls RK, en el capítulo del libro de Christensen

La tasa de descenso de la Hb en el RN depende de la edad gestacional al nacer; podría llegar a 8 g/dL a las 4-8 semanas en los prematuros de 1.000-1.500 g y a 7 g/dL en los de menos de 1000 g.

R, *Hematologic problems of the neonate*, publicado por Saunders en 2000, postula que en el feto, el "sensor" de oxígeno que estimula la producción de EPO es el hígado, programado para el entorno intrauterino hipóxico y que la respuesta atenuada a la hipoxia protege al feto de la policitemia durante la vida intrauterina. Luego la síntesis de EPO se desplaza del hígado a los riñones, lo cual se completaría cuando el feto está al término. Por ello los lactantes más inmaduros son los que producen menos EPO, cualquiera sea el grado de anemia y esto puede significar la falta del cambio evolutivo de la síntesis de eritropoyetina desde hígado a los riñones.

En los prematuros reiteradamente transfundidos, con mayor proporción de hemoglobina A con respecto a la hemoglobina F, se favorece la liberación tisular de oxígeno, y se advierte en ellos menor concentración de EPO circulante para un hematocrito dado.

Otros aspectos fisiológicos y operativos en la transfusión a neonatos

Entre esos aspectos el estrés por frío, las particularidades del sistema inmune, los problemas metabólicos, las infecciones, las pruebas de compatibilidad transfusional y la indicación de componentes tienen diferentes perfiles en los RN que en los lactantes mayores.

En el recién nacido, la **hipotermia** es una situación que produce consecuencias tales como el aumento de la tasa metabólica, la hipoglucemia, acidosis metabólica y la potencial aparición de apneas que, a la vez pueden producir hipoxia, hipotensión shock y paro cardíaco. Esta hipotermia puede ser causada por alteraciones de la regulación neurológica del RN, por la infusión de grandes volúmenes de soluciones frías por medio de catéteres, etc.

Es recomendable termostatar la sangre a transfundir en los RN en el caso de transfusiones masivas, incluyendo la exanguinotransfusión, ya que cuando se realizan con sangre a temperatura ambiente pueden reducir la temperatura de los RN entre 0,7-2,5° C, medida en el recto. Cada vez que se termostate la sangre debe hacerse con equipos validados y evaluados en forma continua. Debe tenerse especial cuidado cuando se transfunde a lactantes en unidades de fototerapia, ya que dependiendo de donde se introduzca la tubuladura, la sangre podría hemolizarse.

Cuando se realizan transfusiones masivas o través de catéteres centrales la sangre siempre debe termostatizarse.

En lo que hace al sistema inmunológico celular y humoral, el de los recién nacidos es inmaduro, **¿cuál es el perfil inmune del RN?**

Inmunidad humoral: Los anticuerpos circulantes derivan casi con exclusividad de la circulación materna, y son transferidos a través de la placenta y éstos son las 4 subclases de inmunoglobulinas IgG, la IgM materna no llega al feto y se detectan niveles bajos de IgA.

Los niveles de IgG se incrementan en el feto entre las semanas 20^a y 33^a, lo cual es probable que suceda por la maduración de un sistema de transporte selectivo que involucra a los receptores proteicos específicos de la membrana de las células placentarias. En las primeras semanas de vida intrauterina el transporte de inmunoglobulinas se realizaba por difusión simple.¹³

La **IgG subtipo I** es la primera en atravesar la placenta y la más abundante. En razón del diferente metabolismo de la IgG en el feto que en la madre, los anticuerpos transferidos por la madre persisten después del nacimiento. En la sangre del cordón se encuentran títulos de anticuerpos más elevados que en la sangre de la madre.

El **RN no forma anticuerpos** y el mecanismo por el cual esta síntesis no se produce no es claro, hay varios mecanismos que se imputan y entre ellos podría estar la disfunción de los linfocitos T colaboradores, una mayor actividad de los T supresores y la escasa función de las células presentadoras de antígenos. A pesar de ello se ha observado que algunos RN podrían producir pequeñas cantidades de IgM, sólo detectables con técnicas moleculares.

Inmunidad celular: Son las características de la respuesta inmunológica celular las que explican la producción de la enfermedad injerto contra huésped transfusional (EICH-TA) en el RN. La EICH-TA es más frecuente en presencia de inmunodeficiencia congénita. Por ello, cuando se presume la inmunodeficiencia T, de cualquier etiología, y el paciente requiere ser transfundido, deben utilizarse componentes celulares irradiados.

Se han producido casos de EICH-TA en lactantes que recibieron transfusiones intrauterinas (IU) y sobre todo en aquéllos que luego de una transfusión IU, fueron sometidos a exanguinotransfusión. Una de las explicaciones de la EICH-TA en este último caso se debería a que los linfocitos administrados durante la transfusión intrauterina podrían

inducir tolerancia y comprometería el rechazo de los componentes suministrados a posteriori. Han sido comunicados casos poco frecuentes de EICH-TA asociados a prematuridad extrema, trombocitopenia aloinmune neonatal y oxigenación extracorpórea (OEC).

La cantidad y viabilidad de los linfocitos infundidos son también factores de riesgo, de EICH-TA, así como la compatibilidad HLA.

Es importante señalar, para mantener el alerta diagnóstico, que el período entre la transfusión y la aparición de los síntomas de EICH-TA es más largo en el RN que en el adulto y los síntomas pueden aparecer hasta 28 días después de la infusión de la sangre.

Debido a este perfil inmunológico del RN, se recomienda la irradiación de las unidades a transfundir cuando está presente el riesgo.

¿Cuándo irradiar los componentes a transfundir en pacientes neonatales?

- Transfusión de todo neonato con peso menor de 1.200 g.
- Pacientes con síndromes de inmunodeficiencia congénita.
- Donaciones dirigidas de familiares en cualquier grado.
- Transfusiones intrauterinas.
- Exanguinotransfusión en neonatos que hubieran recibido transfusión intrauterina.
- Cirugías cardiovasculares con bomba de circulación extracorpórea en pacientes menores de un año.

¿Cuáles son las particularidades metabólicas?

Entre los *problemas metabólicos* del RN, es importante tener en cuenta que estos se manifiestan cuando se transfunden grandes volúmenes de sangre entera o plasma.

En estos casos podrían producirse acidosis o hipocalcemia, por el inefectivo metabolismo del citrato del hígado inmaduro del recién nacido. A lo que se agrega que la tasa de filtración glomerular y la capacidad de concentración de la orina por el riñón en los RN inmaduros son limitadas, lo cual puede llevar a dificultar la excreción de potasio, ácido y/o calcio en estos pacientes muy comprometidos.

Componentes sanguíneos y potasio

El potasio aumenta con rapidez en la sangre

almacenada, sin embargo cuando se efectúan transfusiones de pequeño volumen, y éstas no son administradas a alta velocidad, este potasio se metaboliza sin dificultades.¹⁴

Un dato de valor a tener en cuenta es que se calcula que la transfusión de 10 mL/kg de glóbulos rojos (hematocrito del 80%), obtenidos de una unidad almacenada durante 42 días en un medio apropiado, aporta 2 mL de plasma con sólo 0,1 mmol/L de potasio. Esta cifra es muy inferior al requerimiento diario de 2-3 mmol/L de un paciente de 1 kg.

Pero si la concentración alta de potasio del componente se asocia con la infusión de grandes volúmenes de glóbulos rojos (GR) durante una cirugía, exanguinotransfusión o circulación extracorpórea en la Cirugía Cardiovascular, la potasio sérico podría causar efectos no deseados.

Aunque algunos postulan el lavado de sangre para remover el potasio acumulado y evitar sus efectos, debe tenerse presente que el lavado puede asociarse con contaminación bacteriana del componente y agravar aún más la situación de los pacientes.

En este sentido es interesante conocer que una unidad de glóbulos rojos almacenados en AS-1 aportará menos potasio extracelular que la misma cantidad almacenada en CPDA-1.

Ahora bien, la mayor parte de comunicaciones de paro cardíaco y muerte por exceso de potasio están asociadas a la irradiación de esos componentes efectuada más de 24 horas antes de la transfusión o el uso de vías centrales o intracardíacas. El cuidado por la toxicidad por potasio se reduce entonces a las transfusiones masivas y al uso de unidades de más de 14 días para ese propósito.

No utilizar sangre que fuera irradiada previo a 24 horas antes de la transfusión masiva en RN severamente afectados.

Los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria o shock séptico presentan niveles reducidos de 2,3-DPG.

Cuando está presente el síndrome de dificultad respiratoria con alcalosis, la hipotermia podría acrecentar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, desplazar la curva de disociación hacia la izquierda y disminuir la disponibilidad tisular de oxígeno. Estos pacientes tienen niveles de 2,3 DPG reducidos. El síndrome de dificultad respiratoria

y otros cuadros pulmonares empeoran la oxigenación arterial.

En los RN y sobre todo en los prematuros enfermos, los mecanismos compensadores de la hipoxia, como la aceleración de la frecuencia cardíaca, son limitados. Por ello es importante que los niveles de 2,3 DPG de la sangre transfundida no sean bajos y es así que se recomienda que cuando se indica una exanguinotransfusión, ésta se efectúe con sangre conservada durante menos de 14 días.

Cuando se trata de transfusiones de pequeños volúmenes, la necesidad de sangre fresca nunca ha sido demostrada y hay algunas evidencias de que son innecesarias.

De las infecciones neonatales, la producida por el citomegalovirus (CMV) es la infección perinatal que más puede afectar al RN, particularmente al prematuro severamente comprometido. Debido a que el CMV puede transmitirse por transfusión y que en muchas poblaciones de donantes de sangre la prevalencia de esta infección es muy alta, se hace necesario tomar medidas para reducir el riesgo de la transmisión de ese virus.

Se recomienda transfundir con unidades de bajo riesgo para CMV a todo neonato de menos de 1.200 g o severamente enfermo.

Las medidas para lograr esto son la obtención de unidades seronegativas para CMV o, debido a que el virus se encuentra dentro de los glóbulos blancos, se puede disminuir el riesgo de infección mediante la leucorreducción con filtros de alta eficiencia; en este último caso, el procedimiento debe realizarse dentro de las 24 horas de haber sido preparado el componente, debido a que los glóbulos blancos se lesionan rápidamente durante el almacenamiento y liberan los virus al plasma.¹⁵

Pruebas de compatibilidad en neonatos

Como los recién nacidos y lactantes pequeños

tienen un sistema inmunológico inmaduro e inexperto, es muy rara la aloinmunización contra los antígenos de los GR y los del sistema HLA en ese período.^{16,17} Hay varias comunicaciones que así lo demuestran.

Por lo tanto, debido a que la aloinmunización es excepcional, y teniendo en cuenta la necesidad de extracciones reiteradas de sangre para realizar estudios de laboratorio, que incrementan la pérdida de sangre iatrogénica, se estableció un consenso generalizado acerca de la recomendación para limitar las pruebas pretransfusionales en estos pacientes.

Los estándares para bancos de sangre y servicios de medicina transfusional de la AABB y los de nuestro país, requieren en niños menores de 4 meses las siguientes pruebas pretransfusionales:

- 1. Tipificación ABO y Rh.**
- 2. Detección de anticuerpos anti-eritrocitarios; la detección podría realizarse en el suero o plasma de la madre y, si no es factible, del lactante.**

Es recomendable que luego de realizadas esas pruebas y mientras dure la internación del paciente, se omitan las pruebas de compatibilidad y la repetición de la tipificación ABO y Rh, siempre y cuando la detección de anticuerpos contra los glóbulos rojos hubiera resultado negativa y los glóbulos rojos transfundidos sean del grupo O, ABO idénticos o ABO compatibles y, desde luego, D negativos o del mismo tipo D que el paciente.

Habitualmente no hace falta detectar las aglutininas anti-A y/o anti-B en el suero del lactante como parte de la tipificación; sin embargo, si se administraran glóbulos rojos no pertenecientes al grupo O, es preciso verificar que el RN no posea aglutininas anti A o anti-B IgG, traspasadas pasivamente por la madre. Y en ese caso en la compatibilidad debe incluirse la fase antiglobulínica.

En caso de existir anticuerpos debe emplearse Concentrados de Glóbulos Rojos ABO compatibles sin los antígenos A o B correspondientes, hasta que las aglutininas pasivas desaparezcan. Si el suero del lactante revelara anticuerpos irregulares contra otros sistemas diferentes del ABO o si estos anticuerpos significativos estuvieran presentes en el suero materno, se debe seleccionar componentes que no posean los antígenos pertinentes. También pueden seleccionarse las unidades compatibles por medio

Se postula también como riesgo que la acción diurética del manitol podría bajar peligrosamente el flujo sanguíneo cerebral del paciente.

de prueba cruzada en medio antiglobulínico, mientras los anticuerpos persistan en el RN.

Cada Servicio de Medicina Transfusional debe establecer la frecuencia con que los estudios deben repetirse, pero cuando los resultados de detección de anticuerpos irregulares o de aglutininas resultan negativos, ya no se requieren pruebas cruzadas ni sangre sin los antígenos en cuestión.

Uso de soluciones aditivas

Es importante establecer que los efectos tóxicos potenciales de estas soluciones son bajos y que no se ha comunicado en estudios en ratas cuando las transfusiones son de bajo volumen (5 a 15 mL/kg de peso).

Las soluciones aditivas (SA) empleadas como anticoagulantes-conservantes contienen adenina y dextrosa, y algunas también manitol; los efectos nefrotóxicos de algunos de esos componentes (adenina y manitol) son conocidos, por lo cual preocupa el efecto que podrían tener las transfusiones administradas a RN. Se postula también como riesgo que la acción diurética del manitol podría bajar peligrosamente el flujo sanguíneo cerebral del paciente.

Quedó establecido mediante investigaciones clínicas que la transfusión con glóbulos rojos almacenados en las soluciones SA 1 y SA 3 no ejercen efectos indeseados y, cuando se ajusta el hematocrito, tienen la misma eficacia que las de sangre conservada en CPDA-1. La glucosa adicional de las soluciones aditivas puede beneficiar la homeostasis de la glucosa comparado con CPDA-1.¹⁸ Se han desarrollado y publicado también estudios clínicos referentes al uso de glóbulos rojos con SA 3 y SA 5 en recién nacidos y en ellos se concluye que los GR conservados con SA 5 son aceptables para el uso en neonatos, ya que sus componentes son los mismos que los de otras soluciones aditivas.

Luban y colaboradores¹⁹ demostraron mediante cálculos teóricos que los glóbulos rojos conservados a largo plazo no se asocian a riesgos sustanciales cuando se transfunden en volúmenes reducidos. Sin embargo, si se trata de prematuros con compromiso severo de la suficiencia hepática o renal, se recomienda la extracción del plasma cuando tiene aditivos para evitar la acumulación de productos tóxicos en transfusiones múltiples.

Exanguinotransfusión neonatal

La principal indicación de la exanguinotransfusión en los RN es la asociada a *hiperbilirrubinemia*, debido a que la conjugación de la bilirrubina en el hígado fetal es limitada y ésta se acumula peligro-

samente en la sangre del paciente. En el transcurso de la vida intrauterina la bilirrubina no conjugada cruza la placenta y se elimina a través del sistema hepatobiliar materno; al cesar este mecanismo en la primera semana de vida, el recién nacido presenta una hiperbilirrubinemia leve transitoria también llamada "ictericia fisiológica".

En los neonatos prematuros, la función hepática es aún más inmadura y la ictericia, por lo tanto, es más intensa y duradera, por lo cual el riesgo de kernicterus, afección del SNC producida por la concentración de la bilirrubina en los núcleos de la base encefálica y en el cerebelo, es más frecuente. El tratamiento clásico de la hiperbilirrubinemia es la luminoterapia. Solo se recurre a la exanguinotransfusión cuando la luminoterapia no alcanza los efectos deseados.

Por medio del recambio de sangre del neonato (*exanguinotransfusión*) se elimina la bilirrubina no conjugada y se aporta, mediante el plasma de la sangre transfundida, albúmina adicional que colabora fijando el pigmento residual. También, cuando la causa de la hiperbilirrubinemia es la anemia hemolítica mediada por anticuerpos, el recambio de sangre extrae los anticuerpos libres y los glóbulos rojos recubiertos con anticuerpos, aportando a la vez eritrocitos que no poseen los antígenos contra los que están dirigidos esos anticuerpos y por lo tanto GR con sobrevida normal.

La exanguinotransfusión debe llevarse a cabo antes de que la bilirrubina alcance concentraciones deletéreas para el SNC.

La **toxicidad de la bilirrubina** está relacionada con varios factores que pueden hacerla más marcada, y estos son: la prematurez, la disminución de la capacidad de fijación a la albúmina o complicaciones como la sepsis, la hipoxia, acidosis, hipotermia o hipoglucemia; el daño del SNC puede producirse en estas circunstancias con concentraciones de bilirrubina más bajas, por ejemplo mientras un RN de término puede desarrollar kernicterus cuando la bilirrubina supera los 25 mg/dL, en un RN prematuro de muy bajo peso puede afectarse el SNC con valores de 8 a 12 mg/dL. El indicador de necesidad urgente de exanguinotransfusión es la tasa de incremento de la bilirrubina más que su valor absoluto.

Cuando se recambian dos volemias se elimina aproximadamente el 70% a 90% de los eritrocitos circulantes y acerca del 25% de la concentración de bilirrubina.³ ¡Error! Marcador no definido... Siempre debe tenerse presente que la bilirrubina plasmática y la de los tejidos extravasculares se re-equilibran luego de la exanguinotransfusión y, si la elevación lo justifica, debe hacerse un nuevo

procedimiento, basado en los mismos criterios que el primero. Se recomienda seguir las guías de la Academia Americana de Pediatría para el manejo de los RN ≤ 35 semanas de gestación que presentan hiperbilirubinemia.

En algunas escasas ocasiones es necesario indicar la exanguinotransfusión para eliminar toxinas, por ejemplo drogas o sustancias químicas administradas a la madre cerca del parto, fármacos suministrados al recién nacido/lactante en dosis tóxicas o agentes como el amoníaco, que se acumulan por la prematuridad o enfermedades metabólicas heredadas.

Elección de componentes para la exanguinotransfusión

El componente ideal para la exanguinotransfusión es el que se obtiene mediante la resuspensión de glóbulos rojos en PFC compatible.

Cuando los GR tienen SA, algunas instituciones extraen el plasma que contiene aditivos o reducen el volumen a transfundir, de acuerdo con la situación clínica.

Los estándares de la AABB recientemente publicados (25ª versión) requieren tener una política para los pacientes que tuvieron riesgo por recibir componentes con rasgo falciforme. Ha sido descrito el riesgo de producción de trombosis cerebral en pacientes que recibieron estos componentes, por ello muchos servicios emplean glóbulos rojos que no tienen el rasgo para la hemoglobina S para la exanguinotransfusión y así evitar la drepanocitosis intravascular y sus consecuencias.

En razón de que la **carga de glucosa** administrada con la sangre durante la exanguinotransfusión podría ser muy alta y estimular la secreción de insulina, que lleva a la hipoglucemia, el nivel de glucemia en sangre debe monitorearse del procedimiento. La eficacia del uso de la **albúmina** para incrementar la extracción de bilirrubina está sujeta a controversia. En ese sentido es importante tener en cuenta que el uso de albúmina no es inocuo y que debido a que la albúmina eleva la presión osmótica coloidal y el volumen intravascular, se debe indicar con cautela en los recién nacidos o lactantes con anemia grave, con presión venosa central alta o con insuficiencia renal o cardíaca congestiva.

Se debe monitorear el recuento plaquetario y las pruebas de coagulación en los pacientes sometidos al procedimiento de recambio, ya que puede producirse plaquetopenia o descenso de factores de la coagulación por dilución.

El volumen que se indica remover con la exan-

guinotransfusión es el equivalente a dos volemias. El hematocrito final del componente transfundido debe ser de alrededor del 40% al 50%, con plasma suficiente para aportar factores de la coagulación (si correspondiera). Cuando está indicado que el hematocrito posterior al procedimiento resulte más alto deben administrarse unidades con hematocrito más alto. El hematocrito y el nivel de bilirrubina del lactante deben determinarse en la última alícuota extraída.

Acceso vascular

Si bien en el período neonatal se utilizan catéteres colocados en los vasos umbilicales con este propósito, pueden utilizarse, si los vasos umbilicales no están accesibles, vías centrales o la vena safena. Es crítico que los catéteres utilizados sean radio-opacos para permitir el monitoreo radiográfico durante y después de la inserción.

Métodos de recambio

El más comúnmente utilizado es el de compresión-aspiración manual, que puede realizarse mediante un solo acceso vascular. Se conecta una llave de tres vías a la unidad de sangre, el paciente y la tubuladura al contenedor graduado de descarte. El equipo de infusión puede contar con un calentador de sangre (siempre que sea validado y evaluado en forma continua).

El método iso-volumétrico, requiere la utilización de dos catéteres del mismo calibre. Así la extracción y la infusión son simultáneas y están reguladas por una bomba peristáltica. En general, se usa la arteria umbilical para la recolección y la vena para la administración.

El volumen máximo de cada extracción e infusión depende del peso y el estado hemodinámico del lactante. El procedimiento debe ser constantemente monitoreado por el neonatólogo.

Eritropoyetina (epo) en Neonatología

Es postulado que la necesidad de transfusiones (Tx) en neonatos podría ser reducida por el uso de rHuEPO.

La EPO aumenta el recuento de reticulocitos, eleva la Hb y reduce el número de Tx. La magnitud del efecto de la droga varía en diferentes estudios y esa variabilidad podría depender de: criterios de inclusión de pacientes, dosis de EPO, suplemento con Hierro y Vit E, y los criterios transfusionales.²⁰

Los resultados de un metaanálisis revelaron que la variación entre las diferentes comunicaciones no se puede atribuir a una única variable relacionada con el estado clínico del paciente o al diseño de

los trabajos. Cuando se limitó el análisis a cuatro trabajos de alta calidad, en niños que recibieron transfusiones de acuerdo a prácticas conservadoras se observó una significativa reducción en las necesidades transfusionales.²¹

La reducción en estos casos fue de 11,0 mL/kg ($p < 0,001$) pero ejerció pobre efecto en el total de transfusiones durante toda la hospitalización; este metaanálisis y otros estudios disponibles ponen en evidencia que un uso de prácticas transfusionales conservadoras pueden reducir la exposición de los pacientes por sí solas y con menos recursos económicos.²²

Esto lo demuestra que en una institución en la que se establecieron guías estrictas para el desarrollo del estudio de evaluación de EPO, se redujo el número total de transfusiones y el volumen total de las mismas en un 50% en los pacientes que recibieron placebo en lugar de EPO.

A pesar de estrictos criterios transfusionales, prevención de las pérdidas por flebotomías y de la administración de EPO, los neonatos pretérmino aún necesitan ser transfundidos, lo cual nos estimula para encontrar nuevas alternativas.

Transfusión de granulocitos

Por los defectos cualitativos y cuantitativos de la función de los neutrófilos, y en ausencia de anticuerpos maternos específicos para el patógeno, la inmunidad humoral deficiente, los recién nacidos son más susceptibles a las infecciones bacterianas graves que los niños mayores. El causante más frecuente de sepsis neonatal es el estreptococo del grupo B y, a pesar de los avances del tratamiento antimicrobiano y de los cuidados intensivos, todavía se asocia a una tasa de mortalidad elevada.

Varios aspectos de las transfusiones de granulocitos en los recién nacidos, incluyendo la dosis, el nivel crítico de neutrófilos, el tipo de componente y la eficacia en comparación con otras medidas terapéuticas, son controvertidos.

Como la eficacia parece estar relacionada con la dosis, los lactantes y niños pequeños con una volemia menor pueden responder mejor a este tratamiento.

Un metaanálisis publicado en el año 1996 concluyó que cuando se utilizaron dosis de granulocitos mayores de 1×10^9 PMN/kg la respuesta clínica fue mejor.

Los resultados de la utilización de **inmunoglobulina endovenosa (IGIV)** en el tratamiento de la sepsis neonatal son alentadores, aunque algunos resultados conflictivos generaron falta de consenso acerca de su uso. Estudios preliminares

con la utilización de los factores de crecimiento hematopoyético (por ejemplo, G-CSF) en el control de la infección bacteriana grave del recién nacido, son prometedores, dependiente del número de granulocitos basales.

Las dosis de granulocitos para el tratamiento de adultos y niños más grandes se recomienda una dosis 1×10^9 a 2×10^9 PMN/K PMN/kg en un volumen de 10 a 15 mL/kg.²³

¿Cuándo estaría indicada la transfusión de granulocitos?

Aunque el papel de la transfusión de granulocitos en la sepsis neonatal es incierto, en ciertas situaciones clínicas podría complementar la antibioticoterapia. Los candidatos potenciales a la transfusión de granulocitos son los lactantes que presentan signos de sepsis bacteriana, recuento absoluto de neutrófilos menor de $3.000/\mu\text{L}$ y escasas reservas medulares de granulocitos, es decir, con una proporción de metamielocitos o formas más maduras menor del 7%. El componente de elección es el concentrado de granulocitos recolectado por aféresis.

Membrana de oxigenación extracorpórea (MOEC)

Durante las décadas que nos precedieron, los avances sustanciales en las tecnologías aplicadas a los puentes cardiopulmonares han mejorado la seguridad de las cirugías cardiovasculares (CCV) y permitieron obtener un sostén extracorpóreo de la vida por períodos prolongados. El nombre dado a la tecnología aplicada a esta extensión de la CEC, es Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés).

La Oxigenación Extracorpórea (OEC sigla en español) es una técnica de derivación cardiopulmonar modificada, que se usa como sostén a corto plazo de la insuficiencia cardíaca o pulmonar, aplicada cuando se tiene evidencia que durante el tiempo que dure la OEC se restituirá la función del órgano afectado, o mediante la maduración o bien mediante intervención quirúrgica.

Los mejores resultados con esta tecnología se obtuvieron en centros especializados, principalmente en RN y sólo en pacientes que no responden al tratamiento médico convencional.³

La MOEC proporciona intercambio gaseoso independiente de los pulmones y les permite mejorar o curar sin exponerlos a la agresión de la asistencia respiratoria con presión positiva y el daño pulmonar secundario que podría provocar.

Debido al contacto de la sangre con superficies

no cubiertas por endotelio del circuito del OEC, el paciente debe estar apropiadamente anticoagulado con heparina. Entonces, por la combinación de factores como la heparinización sistémica, la disfunción plaquetaria, la trombocitopenia y otros trastornos de coagulación como los que también se presentan en la CCV con circulación extracorpórea, así como también el circuito de la MOEC misma, las complicaciones hemorrágicas son frecuentes.

Es esencial que exista un contacto estrecho entre los profesionales a cargo de la MOEC y el personal del banco de sangre y trabajar en base a protocolos elaborados previamente en forma conjunta entre los encargados de MOEC y los especialistas en medicina transfusional.

Enfermedades que más frecuentemente se tratan con MOEC

- Aspiración de meconio.
- Hernia del diafragma.
- Hipertensión persistente del recién nacido.
- Sepsis por estreptococo grupo B severa.

Riesgos de la implementación de MOEC

- Hemorragias.
- Trombosis.
- Trombocitopenia.
- Neutropenia.
- Disfunción plaquetaria.
- Convulsiones.
- Embolismo de aire.
- Hemólisis.
- Hipertensión sistémica.
- Canalización de la arteria carótida.

Contraindicaciones de la MOEC

- Alto riesgo de hemorragia intraventricular.
- Enfermedad pulmonar irreversible.
- Hemorragia sistémica.
- Asfixia grave.
- Presencia de malformaciones letales.

Los presentados son sólo algunos de los aspectos especiales de la transfusión en recién nacidos quedando pendientes las indicaciones de los componentes de la sangre, los procedimientos de reducción de la exposición a múltiples donantes, la leucorreducción, la anemia hemolítica del recién nacido, las plaquetopenias y leucopenias, etc.

Bibliografía

1. Rund RL, Bierd AR, James MFM. Blood usage in elective surgery- a 3 month audit ant Groote Schuur Hospital,

Cape Town. S Afr Med J 1992;81:415-18.

2. Ludvigsen C, Swanson JL, Thompson TR, McCullough J. The failure of neonates to form red cell alloantibodies in response to multiple transfusions. Am J Clin Pathol 1987;87:250-1.
3. Manual Técnico de la AABB. 15ª Edición en español. Editada por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología. 2007.
4. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998;279:217-21.
5. Hebert PC, Qun Hu L, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997;156 (Suppl 11):S27-40.
6. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, et al. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1267-1273.
7. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. Crit Care Med 1991;19:512-517.
8. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous Po₂ in injured patients. J Trauma 1982;22:741-746.
9. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, et al. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. Crit Care Med 1990;18:1316-1319.
10. Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. Chest 1999;115(2):453-61.
11. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. N Engl J Med 1995;333(16):1025-32.
12. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. Crit Care Med 1996;24(3):517-24.
13. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine 2003;21:3365-9.
14. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. Am J Dis Child 1991;145:904-11.
15. Stauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. Transfusion 2000;40:1528-40.
16. DePalma L. Red cell alloantibody formation in the neonate and infant: Considerations for current.
17. Strauss RG. Selection of white cell-reduced blood components for transfusions during infancy. Transfusion 1993;33:352-7.
18. Goodstein MH, Herman JH, Smith JF, et al. Metabolic consequences in very low birth weight infants transfused with older AS-1 preserved erythrocytes. Pediatr Pathol Lab Med 1999;18:173-85.
19. Luban NLC, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media

- for neonatal transfusions. *Transfusion* 1991;31:229-35.
20. Ohls RK., The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000;27:681-96.
21. Vamvakas EC, Strauss Rg. Meta-analysis of controlled trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion*; 41:406-15.
22. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during the first two weeks of life: randomized, placebo controlled trial. *J Pediatr* 1995;126: 421-6.
23. Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apheresis* 1996;11:1-9.

ALTERACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

M. Verónica Secondi^a, Lorena Flores^a, María S. Perez^b y Silvina Ramírez Almanzac^c

*“La osteoporosis de la vida adulta
es una enfermedad pediátrica”*
C. Dent (1973) y R. Kreipe (1992)

Introducción

El estado mineral del hueso en la vida adulta es el resultado de la máxima masa mineral ósea obtenida en la infancia-juventud, por lo que cobra fundamental importancia implementar estrategias que aseguren en esa etapa tan importante de la vida lograr el mejor “pico de masa ósea” y reducir al mínimo las comorbilidades que llevan a la disminución de la misma.

Varios estudios han demostrado una asociación entre la ingesta de calcio en la infancia y la adolescencia, con una alteración en la densidad mineral ósea (DMO) en la adultez. Esto determina que la niñez y la adolescencia representan períodos críticos para la adquisición de un hueso saludable.

Promoviendo un estilo de vida saludable, ejercicio regular, dietas con óptimos contenidos de calcio y vitamina D y conociendo las patologías y los tratamientos que tienen impacto en el hueso podremos prevenir o estar atentos a las modificaciones en el mismo.

La obtención de una masa ósea adecuada en las primeras etapas de la vida, es la que previene la osteoporosis (enfermedad esquelética más frecuente del adulto).¹ Durante las etapas de crecimiento y desarrollo como la niñez y la adolescencia, el esqueleto aumenta de tamaño, proceso que se denomina “modelamiento óseo”; este concluye hacia los 16 o 18 años en las niñas y 18 a 20 años en los niños.

Una vez alcanzada la madurez ósea y a lo largo de toda la vida adulta continúa un proceso constante de regeneración continua, con el reemplazo de hueso viejo por nuevo en la misma localización.¹ Este proceso se lo conoce con el nombre de “remodelación ósea o *turn over* óseo”. El esqueleto se recambia íntegramente a lo largo de 10 años, y lo hace en forma permanente.^{1,2}

El crecimiento durante la niñez es determinante de la masa ósea del adulto donde un insuficiente desarrollo del mismo es postulado como factor de riesgo de fractura en el adulto.^{3,5}

Factores genéticos y/o intrauterinos influenciarían la trayectoria del crecimiento fetal, que tiene consecuencias a largo plazo en la masa ósea adulta. Intervenciones en este período y sobre el primer año de vida traerían un efecto duradero de la masa ósea del adulto.^{3,5}

El pico de acumulación mineral ósea es la máxima cantidad de hueso acumulada durante la niñez y adolescencia más la consolidación que continúa luego de lograda la altura final.^{4,6} Ocurre durante la pubertad temprana donde el pico máximo se logra en la adultez temprana. Se postula que es necesario un período de pubertad apropiado para la adquisición de una densidad mineral normal.⁷ La DMO está influenciada por diversos factores como: estilos de vida, edad, altura, peso, ingesta de calcio y actividad física;^{3,7} así como también factores genéticos y familiares. Para muchos la predisposición genética contribuye al 80% del pico de masa ósea, mientras que el 20% restante estaría modulado por el resto de los factores durante la niñez.⁵

Para muchos autores, el 95-99% del pico de masa ósea se obtiene a la edad de 18 años (15-16 en

a.Médicas de planta Tocoginecología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

b.Médica de planta Tocoginecología. Hospital Durand.

c.Médica de guardia Tocoginecología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

mujeres, 16-18 en varones) y este cumple un rol de factor pronóstico para osteoporosis en el futuro.⁷ Para otros autores, el mayor incremento en las niñas es entre los 12-15 años y en varones entre los 14-17 años.⁵ Aunque permanece incierta la edad en la que finaliza la acumulación de hueso y el pico máximo, para algunos continuaría durante la 3ª década con un pico entre los 25 y 35 años.

El **calcio** que es un mineral primario formador de hueso provisto por la dieta es necesario para el esqueleto durante la niñez (200 mg/d).⁴ Varios estudios han demostrado una asociación entre la ingesta de calcio en la infancia y la adolescencia con una alteración en la DMO en la adultez.^{4,6,8}

El riesgo de fractura depende de dos factores: por un lado la fuerza mecánica del hueso determinadas por la cantidad y la densidad del hueso, y por otro lado por la fuerza aplicada sobre él.³

De la **transferencia de calcio** a través de la placenta al feto, sólo se conocen aspectos limitados. Los estudios clínicos sugieren que la masa ósea en los recién nacidos está relacionada con la cantidad de ingesta diaria materna de calcio.⁹ La deficiencia de vitamina D puede además limitar en el útero la acumulación del mineral en el hueso. Evidencias recientes apoyan que el estado de la vitamina D materna afecta a largo plazo el estado óseo de los niños.⁹ Por otro lado, no existe fuerte evidencia de que mejorando el calcio materno y la **vitamina D** se tenga un efecto positivo en la masa ósea de los niños.

En el útero el aporte de calcio al feto durante el 3er trimestre puede no ser fácilmente realizado. Hay factores que afectan dicho transporte de calcio transplacentario, pero que están pobremente definidos. Un total de 30 g de calcio se acumulan en el feto sobre todo durante el 3er trimestre. Las necesidades de calcio fetal se satisfacen principalmente por el incremento de la absorción durante el embarazo. Por ello en EE.UU. no existen recomendaciones para incrementar la ingesta de calcio en el embarazo más allá de los 1.000 mg/día en el adulto y 1.300 mg/día en adolescentes. Sin embargo, se sugiere que muy baja ingesta de calcio puede poner en riesgo la masa ósea en los neonatos.

Los datos con respecto a la vitamina D y el crecimiento fetal son limitados. Un reciente estudio¹⁰ indica que el suplemento de vitamina D materno estuvo asociado significativamente con una creciente masa ósea en niños. Aunque son poco claras las recomendaciones de suplementación durante el embarazo con vitamina D.⁹

Se remarca la importancia de la interrelación de factores genéticos y ambientales intraútero en el desarrollo óseo prenatal, aunque el mecanismo

básico no puede establecerse con exactitud. Los estudios en animales han puesto su atención en la desnutrición materna como factor causal para que desde la vida intrauterina se conduzca a una DMO disminuida en la vida adulta.⁵

Hueso saludable y consumo de calcio y vitamina D en niños y adolescentes

El 99% del calcio corporal total se halla en el esqueleto, sólo una pequeña cantidad se encuentra en el plasma y en los fluidos extracelulares. La necesidad primaria de una buena dieta rica en calcio es para el depósito de calcio óseo. La hipocalcemia y las deficiencias de calcio son raras en niños y adolescentes.

El consumo de calcio es particularmente importante durante la niñez y la adolescencia.^{5,11,14} Una alta ingesta de calcio durante la niñez y adolescencia está asociado al incremento de masa ósea en la edad adulta, donde la cantidad del consumo en la dieta ejerce un efecto positivo dosis dependiente.

Consumos subóptimos de calcio en niños y adolescentes suelen deberse al consumo de jugos, bebidas o líquidos no lácteos.¹² Las bebidas no alcohólicas tienen su pico de consumo en la adolescencia al mismo tiempo que los lácteos tienen su nivel más bajo de consumo en esta edad. La evidencia disponible sugiere que el consumo pobre en calcio puede ser un importante factor de riesgo para fracturas.^{4,12}

La investigación PRENTICE demuestra que la ventana de oportunidad para maximizar la adición mineral ósea se extiende a la adolescencia tardía y que el efecto de tal suplementación en adolescentes difiere entre mujeres y varones de la misma edad.⁴

Otros factores dietarios son importantes para maximizar la retención del calcio dietario. Las que pueden disminuir esta retención son: alcohol, cafeína, oxalatos, fitatos y proteínas.¹²

El efecto de las proteínas de la dieta en el balance del calcio es complejo; aunque las proteínas de la dieta incrementan la excreción urinaria de calcio, en niños y adolescentes no se recomiendan ajustes al consumo de calcio en relación al consumo de proteínas. Aunque la exposición intrauterina a deficiencias proteicas maternas conducen al neonato a una reducción de la DMO y al área ósea del adulto.⁵

El **sodio** de la dieta es también un importante factor en la excreción renal de calcio, debido a que usan el mismo sistema transportador en el túbulo proximal.¹²

También el consumo de **potasio y bicarbonato** obtenido en frutas y verduras puede disminuir la excreción urinaria de calcio.

El ejercicio también juega un rol en el logro del

pico máximo de masa ósea, pero los datos para cuantificar el efecto son limitados. Las evidencias señalan que los niños y adolescentes logran un duradero beneficio esquelético con el ejercicio regular.

Welter et al. mostraron que el ejercicio regular tuvo un mayor grado de influencia en el pico de masa ósea que el consumo de calcio en niños.¹³ La actividad moderada con la gravedad como correr o saltar tiene mejor efecto sobre la masa ósea que actividades sin la gravedad como nadar donde hay mínima tensión sobre el hueso.¹¹

En los EE.UU. la suplementación universal con vitamina D para los lactantes alimentados en forma exclusiva o predominante con leche materna, continúa siendo controvertida. En 1998, el Manual de Nutrición Pediátrica de la Academia Americana de Pediatría (AAP) estableció que los “lactantes con piel oscura deberán recibir un suplemento de vitamina D particularmente si son expuestos a cantidades escasas de luz solar”. La literatura describe múltiples casos de niños de piel oscura y alimentados a pecho que desarrollan raquitismo. La AAP y la Academia Norteamericana de Ciencias recomiendan actualmente un mínimo de 200 UI de vitamina D.

Las necesidades de calcio en las diferentes edades dependen de las variaciones fisiológicas de los requerimientos durante el desarrollo (ver *Tabla 1*). El consumo adecuado de calcio es afectado por varias variables y factores que incluyen: edad, actividad física, sexo y múltiples consideraciones dietarias, étnicas y genéticas.^{3,7}

Tabla 1. Recomendaciones de consumo adecuado de calcio dietario en Estados Unidos.¹²

Edad	Consumo de calcio en mg/día
0 a 6 meses	210
7 a 12 meses	270
1 a 3 años	500
4 a 8 años	800
9 a 18 años	1.300
19 a 50 años	1.000
50 a >70 años	1.200

Modificaciones óseas en las distintas enfermedades

Enfermedades gastrointestinales

Factores como **diarreas crónicas**, intolerancia a la lactosa, pobre actividad física, disminución de la masa magra, incremento de citoquinas inflamatorias y terapia corticoidea que forman frecuente-

mente parte de los tratamientos, llevan a un blanco directo sobre el esqueleto.

El pobre consumo de calcio, tanto en pacientes con alergia y reducción de la absorción intestinal de calcio, como en pacientes con enfermedad celíaca no tratada resultan en baja DMO.⁶

Enfermedades hepáticas

Los efectos de la **disfunción hepática** en la salud ósea son complejos y pueden incluir la mala absorción de vitaminas, falta de activación de la vitamina D, malabsorción de calcio, deficiencias de sales biliares y malnutrición crónica.⁶ En un estudio de niños prepúberes con **Síndrome de Alagille**¹⁴ se observó reducción de la talla, peso y contenido mineral óseo corporal total comparado con los controles normales.

La **mala absorción de vitaminas** solubles en grasas, particularmente la Vitamina D, reduce significativamente el contenido mineral corporal total y en columna lumbar.⁶

Enfermedades renales

Las **alteraciones renales crónicas** resultan en un anormal metabolismo óseo por alteraciones en el calcio y el fosfato, vitamina D y alteración del clearance de otros metabolitos. Factores adicionales que afectan la DMO en estos pacientes incluyen la malnutrición, la acidosis metabólica, la anemia y alteración en la hormona del crecimiento que resulta en un retardo del mismo.⁶

Las alteraciones renales pueden generar disturbios metabólicos que pueden comprometer la normal mineralización y remodelamiento óseo, pero niños con patología renal crónica mantienen la DMO normal si el metabolismo del calcio y la vitamina D es normal.

Enfermedades nutricionales

• **Sobrepeso y obesidad**

Son factores que han mostrado asociación con el incremento de la masa ósea y se ha visto en niños con sobrepeso un aumento en la incidencia de fracturas.^{12,15} Los resultados de los estudios son contradictorios. Para los que hallaron una asociación positiva el mecanismo sería la liberación de hormonas que actúan a nivel óseo regulado por los adipocitos.¹⁵ En contraste, otros estudios encontraron un impacto negativo de la masa grasa sobre el hueso.¹⁶ La base del efecto negativo es desconocida.

El incremento del efecto de carga del tejido adiposo no sería beneficioso para la estructura

ósea en los jóvenes ya que diversas investigaciones lo asocian a disminución de la DMO y mayor riesgo de fracturas; se lo atribuye a una disminución relativa de la masa ósea relacionada con el tamaño corporal y el peso corporal.^{5,15} La obesidad se asocia con deficiencias o resistencia de la “leptina”, a quien se le ha asignado un rol en la regulación central y periférica de la formación ósea.⁵

- **Anorexia nerviosa**

La anorexia nerviosa (AN) es un cuadro de severa malnutrición que se acompaña indefectiblemente de baja densidad mineral ósea.¹⁷ Puede encontrarse en ambos sexos y a cualquier edad, pero es muy frecuente en niñas adolescentes y suele coincidir temporalmente con una etapa fundamental en el desarrollo óseo.¹⁸

Los factores que contribuyen para que estas pacientes tengan una baja DMO incluyen, entre otros, el hipostrogenismo, el hipogonadismo, la hipercortisolemia y la malnutrición general.¹⁷ Las adolescentes que se recuperan de una anorexia tienen osteopenia persistente y una reducción importante en la DMO, sobre todo de columna lumbar, comparadas con aquellas que tuvieron la enfermedad durante la vida adulta.¹⁸ En diferentes estudios se halló disminución de los marcadores de formación (osteocalcina y FAL ósea) lo cual indica que la baja formación de hueso ocurre en asociación con baja DMO en niñas con AN sobre todo durante la pubertad, y puede persistir en asociación con una malnutrición crónica. Un incremento en los marcadores de remodelamiento óseo puede ser un indicador temprano de la recuperación en niñas con AN en tratamiento.¹⁸

Con el retorno del consumo calórico y de las menstruaciones hay evidencia bioquímica del incremento del remodelamiento óseo, pero de cualquier manera los niveles de la DMO siguen disminuidos y el Z Score puede continuar bajo por al menos 1 año.

Prematurez

Los neonatos prematuros, especialmente aquellos menores de 1.500 g, tienen un significativo incremento del riesgo de deficiencias minerales.^{9,12} Esto se conoce como “**osteopenia de la prematurez**” o “**enfermedad metabólica ósea del prematuro**”, resultando en una disminución significativa del contenido mineral óseo y menor densidad relativa al esperado en fetos comparados por peso y edad gestacional.⁹ Estas deficiencias pueden ocurrir en el

30-50% de los prematuros alimentados con leches humanas no fortificadas o con fórmulas para neonatos de término.²⁰

Aunque la osteopenia del prematuro es primariamente una enfermedad por una ingesta inadecuada mineral pero no de deficiencia de vitamina D, no queda claro cuánta vitamina D dependiente de la absorción de calcio ocurre en los pretérminos, especialmente en la 1ª semana de vida. Se recomiendan vitamina D en dosis de 200-400 UI diarios para niños pretérminos.⁹

Enfermedades respiratorias

- **Fibrosis quística (FQ)**

La baja DMO es un problema frecuente en la población adulta con fibrosis quística, pero hay información limitada disponible para los pacientes jóvenes. El origen de la alteración ósea por la FQ es independiente del estado nutricional y de la severidad de la enfermedad en la niñez temprana.²¹

Se recomienda que todos los niños con FQ deban tener evaluación de la DMO y composición corporal tempranamente para ver quiénes necesitan medidas preventivas. Los esfuerzos para obtener y mantener un estado óseo normal en esos niños deben iniciarse precozmente.²¹

- **Asma**

El paciente asmático puede tener alteración en el metabolismo óseo debido a hipoxia crónica, disminución de la actividad física y a la terapéutica que habitualmente utilizan, como son los corticoides inhalados y principalmente los corticoides por vía oral para la disminución de la inflamación de la vía aérea.⁶

Enfermedades endocrinas

El desarrollo del esqueleto es influenciado por los sistemas hormonales. Niveles hormonales insuficientes o excesivos pueden ser deletéreos para el hueso, resultando en una inadecuada formación o en una desproporcionada resorción ósea.

Las hormonas en la **pubertad** juegan un rol crítico en la adquisición de masa ósea. Los pacientes con pubertad retrasada o pubertad temprana pueden presentar un pico de masa ósea retrasada o precoz. El tratamiento de la pubertad precoz incluye análogos de gonadotropinas, las cuales pueden interferir teóricamente con la normal adquisición de hueso mineral.⁶ Los tratamientos de corto plazo no interfieren con el normal incremento de la DMO en estos pacientes.

Los niños con **déficit de hormona de crecimiento** presentan baja DMO cuando son diagnosticados. Con el tratamiento esto se normaliza rápidamente. El incremento de la DMO ocurre luego del aumento de estatura en estos niños con déficit de hormona de crecimiento en tratamiento, con lo cual, el mismo debe continuar hasta la normalización de la DMO y no sólo con la normalización de la estatura.⁶

La **diabetes insulino-dependiente** es un factor de riesgo conocido para osteoporosis pero los mecanismos aún no están bien establecidos. Los pacientes diabéticos adolescentes tienen menor masa ósea y tamaño óseo a pesar de tener maduración y crecimiento normal. Los estudios sugieren que los niños y adolescentes con diabetes tienen reducción de la formación ósea e incremento de la resorción.²²

Las mujeres jóvenes con **hiperplasia suprarrenal congénita** tienen riesgo de baja DMO si hay evidencia bioquímica de supresión de andrógenos por la terapia corticoidea.²³

Los pacientes con **Síndrome de Cushing** generalmente tienen severa reducción de la DMO debido al incremento de la actividad osteoclástica y resorción ósea con formación reducida de hueso.²³

Enfermedades hematológicas

- **Anemia**

Las anemias crónicas pueden afectar la estructura ósea y la DMO por hiperplasia del tejido medular óseo, resultando en una expansión del espacio medular con delgadez del hueso cortical y engrosamiento del hueso trabecular.⁶ Además hay vasooclusión, resultando en infartos medulares y diafisarios.

- **Hemofilia**

Los pacientes con hemofilia tienen riesgo de osteoporosis debido a la reducción de la actividad física y deportes.⁶

Enfermedades oncológicas

- **Leucemia linfocítica aguda (LLA)**

La LLA es la patología maligna más común en la niñez, pero gracias al buen pronóstico la mayoría sobrevive y llega a la adultez.⁶ Arikoski et al. hallaron disminución de la DMO en todos los sobrevivientes que tuvieron LLA después de que hubieran pasado 20 años del tratamiento. El uso de altas dosis de metotrexate e irradiación craneal fue un correlato significativo con baja DMO.²⁴ Diferentes resultados fueron presentados por otros autores.

En resumen, los niños con LLA van a tener disminución de la DMO durante el tratamiento y un tiempo después del mismo. La capacidad de recuperación en niños jóvenes es alta y debe esperarse una normalización en su DMO después de altas dosis de metotrexate y terapia con corticoides.

Es importante el rol de la actividad física adecuada como un factor necesario para la normalización de la DMO. Los niños que sobrevivieron a una LLA pueden estar en riesgo de persistencia de una baja DMO en la edad adulta si tienen factores confundentes como disfunción gonadal, o si el curso de su patología coincidió con el período de rápida acumulación de hueso mineral que normalmente ocurre en la pubertad.⁶

Enfermedades neurológicas

- **Mielomeningocele**

La reducción de la DMO hallada en el antebrazo en niños con preservación de la movilidad de sus miembros superiores puede indicar que tanto factores locales como sistémicos pueden afectar la mineralización.²⁵

- **Parálisis cerebral**

Debido a la disminución del desarrollo muscular y de la deambulación, los niños con parálisis cerebral tienen incrementado el riesgo de fractura asociado a osteoporosis.⁶

Enfermedades del tejido conectivo

- **Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil**

Se sabe que las patologías reumatológicas afectan negativamente al hueso. Cuanto más extensa sea la enfermedad, más severa, más incapacitante y más larga sea la terapéutica corticoidea instaurada, el impacto sobre el hueso será mayor.⁶ Los niños con lupus, a diferencia de los que padecen artritis reumatoidea, no tienen compromiso articular ni óseo, por lo cual se preserva la DMO; de cualquier manera, hay varios factores que igual pueden impactar negativamente en el hueso como son la inmovilidad, la limitación en la exposición solar y la terapia corticoidea.²⁶

Enfermedades musculoesqueléticas

- **Osteogénesis imperfecta**

La osteogénesis imperfecta incluye un conjunto de alteraciones genéticas en la síntesis del co-

lágono que resultan en tejidos esqueléticos y conectivos anormales.

La reducción en la DMO tienen como consecuencia huesos frágiles y múltiples fracturas.⁶

- **Raquitismo**

Es la deficiente mineralización secundaria a una concentración baja de calcio y fósforo en la matriz extracelular que rodea al cartílago y hueso. La alteración fisiológica más importante es la deficiencia de fósforo inorgánico en los fluidos extracelulares con o sin deficiencia de calcio.

Las causas incluyen: dietas con muy bajo consumo de calcio, deficiencia de fósforo, malabsorción de calcio debido a desórdenes intestinales como enfermedad celíaca y malabsorción secundaria debido a deficiencia de vitamina D causada por la ausencia de exposición a la luz.²⁷

Alteraciones óseas por medicamentos

Si bien los corticoides son la causa medicamentosa más común de alteración ósea inducida por drogas, no son las únicas, ya que otras drogas también pueden ser responsables de patología ósea como: inhibidores de la aromatasa, GnRH agonistas, anticonvulsivantes, anticoagulantes, tiroxina en dosis TSH-supresivas, neurolépticos y antivitaminas K, drogas antineoplásicas, anticonceptivos orales con muy baja dosis de estrógenos, etc.²⁸

Presentamos una breve reseña de aquellas drogas con repercusión en el hueso, de uso relativamente frecuente en niños y adolescentes:

- **Corticoides**

Están claramente demostrados los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el hueso, sobre todo la terapia vía oral a altas dosis y por tiempo prolongado.^{6,29}

Por otro lado, lamentablemente, existen múltiples enfermedades crónicas en la niñez y en la adolescencia que requieren terapia con esteroides como tratamiento; esto, sumado a la falta de guías de prácticas clínicas para el manejo y la minimización de efectos adversos en este grupo etario, hacen que en la mayoría de los casos el hueso sea seriamente dañado en una etapa fundamental del crecimiento.²⁹

- **Anticoagulantes**

Ha sido sugerido que la anticoagulación con **heparinas o drogas dicumarínicas** pueden inducir osteoporosis o aumentar el desarrollo de osteoporosis por otras causas. De acuerdo a la literatura; parece razonable asumir que las heparinas

inducen el incremento de la pérdida ósea relacionada además al tiempo de uso y a las dosis utilizadas. Las **heparinas de bajo peso molecular** mostraron un efecto mucho menor sobre el recambio óseo comparadas con las heparinas no fraccionadas.

La terapia anticoagulante vía oral con **antagonistas de la vitamina K** tiene un efecto débil en la inducción de osteoporosis, pero los estudios clínicos aún son contradictorios.³⁰

- **Anticonvulsivantes**

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en personas menores de 21 años. La epilepsia puede afectar el hueso por varias vías, ya sea por limitaciones en la actividad física por indicación médica, por parálisis cerebral, por caídas y por las medicaciones usadas para su tratamiento.³¹ El riesgo de fractura esquelética en la población con epilepsia es 2 a 6 veces mayor que en la población general.³¹

Para el uso de **fenitoína**, un estudio demostró una disminución en la densidad mineral ósea corporal total y en la DMO de columna, pero sólo con el uso en un período mayor a los 2 años.³² Para **fenobarbital**, un estudio mostró disminución de la DMO en columna y DMO corporal total pero sólo cuando fue usado por más de 2 años. Tanto para **fenobarbital** como para **fenitoína**, se ha asociado su empleo con el desarrollo de raquitismo.³¹ Para **carbamazepina**, 6 estudios están disponibles y ninguno de ellos mostró disminución de la masa ósea en ningún sitio corporal. Para **ácido valproico** los estudios fueron contradictorios, 2 reportaron disminución de la DMO, mientras que otros 2 no lo hallaron.

En cambio, el uso combinado de ácido valproico y carbamazepina ha sido asociado con la disminución de la DMO. Varios estudios reportaron una mejora en la densidad mineral con la suplementación con calcio y vitamina D en los niños con tratamientos con drogas antiepilépticas. Por el momento no hay reportes significativos con el uso de las nuevas drogas antiepilépticas disponibles en la actualidad.

- **Anticonceptivos**

La tendencia actual en el uso de anticonceptivos orales (ACO) de baja dosis de estrógenos ha sido asociada con una disminución de la DMO en niñas adolescentes.⁶ Se ha demostrado que los que contienen sólo progesterona inyectable (Depoprovera®) inhiben la adquisición de

hueso en las adolescentes usuarias, tanto en cadera como en columna lumbar. Está asociado al tiempo de uso y puede ser disminuido con suplemento estrogénico.

CONCLUSIONES

No podemos desaprovechar la etapa de crecimiento, etapa vital en la cual podemos lograr un hueso saludable con una intervención, pese a los factores inherentes a ese niño como su carga genética, hábitos personales y familiares, enfermedades concomitantes con repercusión ósea, actividad física, etc.

Es de fundamental importancia saber cuáles son aquellas patologías que repercutirán negativamente en el hueso y cuáles son las medidas preventivas para minimizar ese riesgo, lo cual fue desarrollado a lo largo de esta revisión.

Los óptimos resultados dependerán de adecuar cada tratamiento con cada paciente, para lo cual debemos dedicar nuestros esfuerzos a la prevención.

Esto es un desafío para toda la sociedad y para la medicina en particular, donde pediatras, clínicos, generalistas, deportólogos, endocrinólogos, ginecólogos, etc. son los responsables de lograr el mejor hueso para cada individuo, para lo cual es fundamental conocer y poner en práctica mucho de lo desarrollado en esta revisión.

Los profesionales de la salud, debemos pensar en políticas sanitarias a largo plazo y en conjunto con todas las especialidades, donde la información acerca de una buena nutrición, completa y equilibrada, la actividad física, los buenos hábitos, lleguen al niño y al adolescente, con el objeto de reducir los factores de riesgo externos en función del tiempo, con la obtención de una máxima masa ósea pico y muscular para construirles un futuro libre de enfermedad, caídas y fracturas.

La prevención es la clave, sobre todo la primaria, dado que una vez instalada la enfermedad se requieren enérgicos tratamientos adecuados a cada paciente, con el fin de detener su avance y posterior consecuencia, pero indudablemente el problema ya está instalado.

Bibliografía

1. Sedlinsky C. Fisiología ósea. Factores que influyen en las diferentes etapas de la vida. Factores de riesgo. Climaterio, Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. Buenos Aires: AscuneHnos, 2006;1:455-461.
2. Man Z, Moggia M, Larroude M. Anticoncepción hormonal, su relación con la masa ósea. Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2007;14(1).
3. Oliver H, Jameson K, Sayer A, et al. Growth in early life predicts bone strength in late adulthood. Bone 2007;41(3):400-5.
4. Prentice A, Ginty F, Otear S, Jones S, et al. Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16 to 18 year old boys. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(6):3153-3161.
5. Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. Arch Dis Child 2005;90:373-378.
6. Larry A, Sparke P, Henwood M. Pediatric DXA: clinical applications. Pediatr Radiol 2007;37:625-35.
7. Beata Krupa, Miazgowski T. Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(5):2828-30.
8. Schoenau E. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3812-13.
9. Abrams S. In utero physiology: rol in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus and vitamin D. Am J Clin Nutr 2007;85(suppl):604S-7S.
10. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet 2006;367:36-43.
11. Prince, R. Papel del enfoque no farmacológico de la fractura y la osteoporosis. Atlas de Endocrinología. Osteoporosis, tomo IV, Buenos Aires: Merck, 200;13:153.
12. Greer F, Krebs N and Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children and adolescents. Pediatrics 2006;11(2): 578-86.
13. Welter DC, Kemper HC, Post GB, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. J Bone Miner Res 1994;9:1089-96.
14. Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, et al. Deficits in size adjusted bone mass in children with Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:76-82.
15. Janicka A, Wren T, Sanchez M, Dorey F, Kim P. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. J Clin Endocrinol Metabol 2007;92(1):143-147.
16. Weiler JA, Janzen L, Green K, Grabowski J, Seshia MM, Yuen KC. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. Bone 2000;27:203-207.
17. Misra M. y Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2006;7(1-2):91-9.
18. Soyka L, Misra M, Frenchman A, Millar K, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4177-85.
19. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, et al. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. Pediatrics 2004;114: 1574-1583.
20. Hawthorne KM, Griffin IJ, Abrams SA. Nutritional approaches to the care of preterm infants. Minerva Pediatr 2004;56:359-72.
21. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle J, Ruiz JC et al. et al; Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:951-957.
22. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus conference report: guide to bone health and disease in

- cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-96.
23. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, et al. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:188-193
 24. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, et al. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:234-240.
 25. Quan A, Adams R, Ekmark E, et al. Bone mineral density in children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1998;102:e34.
 26. Trapani S, Civinini R, Ermini M, et al. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998;18:45-49.
 27. Spence JT, Serwint JR. Prevención secundaria del raquitismo por deficiencia de vitamina D. *Pediatrics* 2004;113(1):e70-e72.
 28. Briot K. Non-corticosteroid drug-induced metabolic bone disease. *Presse Med*. 2006;35(10 Pt 2):1579-83.
 29. Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Chile Health* 2005;41(11):553-7.
 30. Riess H, Loew A, Himmelreich G. Secondary osteoporosis induced by anticoagulants? *Orthopade* 2001;30(7):451-5.
 31. Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(4):196-2007.
 32. Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(3):267-78.

CRECIMIENTO, DESARROLLO Y LACTANCIA MATERNA DE HIJOS DE MADRES ADOLESCENTES

Jorgelina Beatriz Pomata^a, Norma Aspres^b, Mónica Waisman^c, Claudio Palonsky^d, Adriana Blanco^e, Ana Ledesma^d, Silvia Cristina Fernández^e, Liliana Mabel Malisani^e, Patricia Laura Rey^e, María Cristina Fenuccif, María Daniela Rimoli Schmidt^g y María Aurelia González^h

“Un niño que sabe que su figura de apego es accesible y sensible a sus demandas, le da un fuerte y permanente sentimiento de seguridad y lo alimenta a valorar y continuar la relación”.

John Bowlby

Resumen

Desde hace veinte años en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá funciona un equipo de trabajo interdisciplinario para la atención de la embarazada adolescente y sus hijos, al que se denominó PROAMA (Programa asistencial para las madres adolescentes).

La propuesta fue y es la atención y el acompañamiento vincular de estas jóvenes y su entorno, demostrando que la información, sin otro tipo de acercamiento, resulta ineficaz. Tiene como objetivo un cambio de actitud en los roles familiares, como organizador de la estructura familiar, eje fundamental de esta problemática.

Objetivos. Analizar el crecimiento y desarrollo de los hijos de madres adolescentes de 16 años o menos, alimentados a pecho, seguidos por PROAMA hasta el año de edad. Describir las características socio-económicas y culturales de estas familias.

Material y métodos. Diseño descriptivo, prospectivo. Fueron incluidas en este trabajo todas las adolescentes de 16 años o menos y sus hijos, ingresadas durante el período comprendido entre el 01/06/02 al 30/05/03, que reunían

los criterios de inclusión fijados por PROAMA. Enfermeras integrantes del equipo de lactancia intervinieron durante el embarazo y luego del parto desde distintas áreas del hospital para prevenir dificultades en el amamantamiento. El crecimiento y desarrollo de sus hijos fueron evaluados por la escala de Lejarraga y col.^{2,3}

Resultados. Ingresaron al estudio 102 niños. Media (DS) de edad gestacional: 38,8 semanas \pm 1,44. Pretérminos: 5,6 %. Sin depresión neonatal al primer y quinto minuto.

Media (DS) del peso al nacer: 3.148 g \pm 476. Media de la talla al nacer: 48,93 cm \pm 1,81. Media del peso al año de vida: 9.894,7 g \pm 1.056. Media de la talla al año de vida 74,28 cm \pm 2,68. El desarrollo psicomotor fue normal en 101 niños y en un solo caso se encontró un retraso leve en el lenguaje. Las características de 100 familias adolescentes mostraron que se encontraban en condiciones de gran vulnerabilidad, por lo cual fue importante ofrecerles apoyo, contención y educación.

Conclusiones. Los hijos de madres adolescentes presentaron un adecuado crecimiento y desarrollo. La mayoría de las familias adolescentes mostraron condiciones de gran vulnerabilidad.

Palabras clave: madre adolescente, educación, prevención, lactancia materna, cuidados del hijo.

a. Médica Especialista en Pediatría y Neonatología. Coordinadora de PROAMA. HMIRS.

b. Médica Especialista en Pediatría y Neonatología. Jefa de consultorios externos de Pediatría. HMIRS.

c. Médica Especialista en Pediatría. Subdirectora. HMIRS.

d. Médica Especialista en Pediatría. HMIRS.

e. Médica Especialista en Toco- ginecología. HMIRS.

f. Dra. Servicio Social. Jefa de Servicio Social. HMIR.

g. Lic. Servicio Social. HMIRS.

h. Lic. Psicología. HMIRS.

Summary

An interdisciplinary team called PROAMA has been taking care of the pregnant teenagers and their children in the Sardá Maternity and Children Hospital for the last 20 years.

The proposal of this program was and is to take care and to support the link between these young people and their environment, demonstrating that information without any other type of approach is ineffective, having as objective a

change of attitude in family roles as an organizer of family structure, cornerstone of this problem.

During 2002 and 2003 the work of PROAMA with 100 adolescent mothers and their babies showed good result in terms of growth and development of the children, and a successful breastfeeding, despite socio-economical disparities.

Objectives. To inform the growth and development of the breast fed children of teenager mothers aged 16 or less, followed up by PROAMA (Assistance Program for Adolescent Mothers). To describe certain characteristics of these families.

Materials and methods. Descriptive and prospective design. Methodology. Early and personalized care of the teenager family from pregnancy, with 10 or more obstetric consultations, a course of preparation for parenting, prevention workshops exclusively for this population, companion in labor ward, monitoring of the child and his family on a monthly basis during the first year of life and then every 3 months to 3 years.

The monitoring of breastfeeding was conducted with the assistance of the hospital nurses, trained members of the nursing program.

Specialized follow-up of mothers and their children, exclusively breastfed till 6 months of age.

Results. The characteristics of newborns showed that the average weight was $3.148 \text{ g} \pm 476$ in both sexes and 94.4% had more than 36 weeks gestational age, without any depression at the first and fifth minute of life. At one year of age the average height and weight were 9.894,7 kg (DS 1,056) and 74,28 cm (DS 2,68) respectively.

The development rated by the scale of psychomotor development (Legarraga et al.) were satisfactory in 101 children, only one case showed some delay in his language.

Conclusions. The children of teenager mothers showed an adequate growth and development and a high rate of breast-feeding, but we are concerned about the future of these families, given the social-economic and cultural conditions where they are inserted.

Key words: *breast feeding, adolescent mother, growth, development.*

Introducción

Desde hace veinte años en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires se organizó un equipo de trabajo interdisciplinario para la atención de la embarazada adolescente y sus hijos, al que se denominó PROAMA. La propuesta fue y es la atención y el acompañamiento vincular de estas jóvenes y su entorno, demostrando que la información, sin otro tipo de acercamiento, resulta ineficaz; teniendo como objetivo un cambio en la actitud de los roles familiares como organizador de la estructura familiar, eje fundamental de esta problemática.

Según datos oficiales el 14,6 % de los bebés nacidos vivos en la Argentina son hijos de madres meno-

res de 20 años. La mayor parte de esas madres son de hogares de bajos recursos socio-económicos.

Un informe de la OMS enfatiza la necesidad de que el estado asegure la atención de la madre y su hijo. De esta forma más de un millón de vidas al año, en todo el mundo, podrían salvarse si se cumplieran Programas de Maternidad y Paternidad, que consisten en preparar a la mujer y a su familia para enfrentar los muy variados procesos del ser padres y que incluye entre sus principales estrategias de trabajo, todo lo concerniente a la calidad de vida.⁹

Muchas de las muertes de esta población, disminuirían con medidas eficaces y simples como: la atención calificada durante el embarazo, parto, puerperio y seguimiento de sus hijos, con lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad y una adecuada nutrición de la madre.

El amamantamiento proporciona el alimento ideal para el crecimiento y desarrollo del recién nacido, ejerciendo una inigualable influencia biológica y afectiva sobre la salud, tanto de la madre como del niño.

Objetivos

- Analizar el crecimiento y desarrollo de los hijos de madres adolescentes de 16 años o menos, alimentados a pecho, seguidos por PROAMA hasta el año de edad.
- Describir las características socio-económicas y culturales de estas familias.

Material y método

Diseño descriptivo y prospectivo

Población

Fueron incluidas las madres adolescentes de 16 años o menos y sus hijos que ingresaron durante el período correspondiente entre el 01/06/02 y el 30/05/03 cumpliendo los requisitos del Programa.

Se excluyeron los RN < de 1.500 g al nacer, malformaciones congénitas, madres HIV positivas o recién nacidos internados en UCI o UTI con patologías graves.

Modalidad de trabajo del PROAMA

1. Atención en forma precoz y personalizada del embarazo, con 10 o más consultas obstétricas, distribuidas mensualmente hasta las 28 semanas, cada 3 semanas hasta las 32, bisemanal hasta las 36 y semanal hasta las 40.
2. Encuesta de admisión por servicio social y seguimiento si lo requiere.
3. Entrevistas y/o seguimiento por Psicopatología según caso.

4. Curso de Preparación para la Maternidad/Paternidad.
Total 5 encuentros con la siguiente temática:
 - Anatomía y fisiología del aparato genital femenino y masculino.
 - Signos de alarma para concurrir a la consulta.
 - Parto, ejercicios de respiración y pujos.
 - Visita a las salas de parto.
 - Importancia y función del acompañante en sala de parto.
 - Características del puerperio.
 - Técnicas de amamantamiento y prevención de dificultades.
 - Características de los recién nacidos y sus cuidados.
 - Procreación responsable.
 - Regreso a la escuela.
5. Charlas en salas de espera exclusivas para esta población, con distintas técnicas en educación y prevención: videos, talleres, buzón de preguntas, lluvia de ideas y entrega de folletería.
6. Presencia de la pareja u otro familiar en sala de parto y parto.
7. Seguimiento de los hijos y sus familias mensualmente durante el primer año y luego cada 3 meses hasta los 3 años de edad.
8. Intervención de enfermeras capacitadas para ayudar a amamantar sin dificultades.

Variables socio económicas y culturales estudiadas en las adolescentes y sus familias.

- Edad (años).
- Edad de las abuelas cuando tuvieron el primer hijo.

- Edad de las parejas.
- Presencia de las parejas.
- Nivel de educación y su evolución.
- Trabajo de las adolescentes.
- Trabajo de las parejas.
- Violencia familiar.
- Presencia de drogas.

Variables estudiadas en los hijos de las adolescentes

- Sexo.
- Edad gestacional (EG) en semanas.
- Depresión al nacer evaluado por test de Apgar.
- Porcentaje de menores de 36 semanas de EG.
- Crecimiento y desarrollo desde el nacimiento hasta el primer año.
- Evolución de la alimentación a pecho.

Método

El seguimiento de las adolescentes fue realizado por un equipo interdisciplinario.

Al ingresar al programa, se realizaba una entrevista en el servicio social y luego eran recitadas o derivadas a Psicopatología, según la problemática de cada paciente.

Durante los controles pediátricos se confeccionó la historia clínica ampliada, donde se registraban los antecedentes bio-psico-sociales de las madres y de sus familias.

El crecimiento y neurodesarrollo de sus hijos se registraron en forma mensual.

Se utilizaron para la evaluación de las medidas antropométricas las gráficas de peso (P); talla (T) y circunferencia cefálica (CC) de Lejarraga y col. de

Tabla 1. Datos de los RN (n= 102)

Media (DS) de EG (semanas)	38,8 ± 1,44
Menores de 36 semanas (%)	5,6
Media (DS) del peso al nacimiento (g)	3.148 ± 476
Media (DS) de la talla (cm)	48,93 ± 1,81
Puntaje Z del peso al nacimiento	-0,46
Puntaje Z de la talla al nacimiento	-0,73

Tabla 2. Descripción de la duración de la lactancia materna (n= 102)

Lactancia exclusiva	n	%
< de 6 meses	46	45
< 6 meses	48	47
> de 6 meses	8	8
Total	102	100
Duración de la lactancia	n	%
< de 12 meses	39	38
12 meses o más	63	62
Total	102	100

la Sociedad Argentina de Pediatría. Para la evaluación del desarrollo se emplearon las guías para la evaluación del desarrollo en el niño menor de seis años de Lejarraga H, Krupitzkys y col.

La alimentación del bebé se definió como:

Lactancia exclusiva: cuando el niño recibía como única alimentación, sólo leche de su madre, sin el agregado de otros líquidos o sólidos con fines nutricionales o no.

Tiempo de lactancia: tiempo total de alimentación con pecho más otros alimentos.

Las adolescentes recibieron información sobre lactancia desde el embarazo. Luego del parto, enfermeras integrantes del equipo de lactancia, intervinieron desde distintas áreas del hospital para prevenir dificultades, y si éstas aparecían las ayudaban a superarlas lo más precozmente posible. Esta intervención continuaba con citaciones frecuentes al consultorio de lactancia, trabajando en conjunto con el seguimiento de PROAMA.

Otras de las tareas realizadas fue enseñarles técnicas de extracción de leche, su conservación en la heladera o freezer y cómo suministrarla en caso de concurrir al colegio o trabajo sin su hijo.

Resultados

1) Resultado de los hijos de madres adolescentes

Ingresaron al seguimiento 102 niños, distribuidos en 57 mujeres y 45 varones.

Dos pares de gemelares. Ninguno presentó depresión neonatal al primer y quinto minuto de vida.

La media del peso y la talla de los recién nacidos

evaluado por el Puntaje Z, estuvo dentro de límites considerados como normales (*Tabla 1*).

2) Lactancia materna (LM)

Pese a las problemáticas encontradas en estas familias, sus hijos fueron amamantados en forma exclusiva hasta los 6 meses en el 55% de los casos, y continuaron con LM más otros alimentos hasta el año en el 62% de los casos (*Tabla 2*).

La antropometría al año de vida mostró una buena evolución del crecimiento y en cuanto al neurodesarrollo, solo un niño presentó un leve retraso en el lenguaje (*Tabla 3*).

3) Resultados de las adolescentes y sus familias

La media (DS) de edad de 100 adolescentes al momento del parto fue de 15 años y 6 meses ($\pm 0,85$) mientras que, en sus parejas, el 68% tenían 21 años o menos (*Tabla 4*).

El 74% de las madres de las adolescentes, tuvieron su primer hijo en la adolescencia.

Las parejas estaban presentes en el momento del parto en el 85% de los casos, al año en el 69% y otras parejas el 5%.

Respecto al nivel de instrucción, el 10% de las adolescentes no había terminado la escuela primaria, el 71% estaban cursando el nivel medio, pero de éstas últimas, sólo cuatro pudieron terminar el año en curso, después del parto (*Tabla 5*).

Las posibilidades de trabajar fueron muy escasas y sus parejas tenían trabajos temporarios y poco remunerativos (*Tabla 6*).

Tabla 3. Antropometría y desarrollo al año de vida (n= 102)

Media (DS) del peso en ambos sexos (g)	9.894,7 \pm 1056
Media (DS) de la talla en ambos sexos (cm)	74,28 \pm 2,68
Puntaje Z del peso	+ 0,11
Puntaje Z de la talla	- 0,25
Desarrollo normal	101
Retraso en el lenguaje	1

Tabla 4. Distribución por edad al momento del parto (n= 100)

Adolescentes			Parejas		
Años	n	%	Años	n	%
11	1	1	15 a 18	30	30
13	2	2	19 a 21	38	38
14	7	7	22 a 25	20	20
15	25	25	26 a 30	8	8
16	65	65	Sin datos	4	4
Total	100	100	Total	100	100

Durante las consultas y dentro de la biografía de estas familias se encontraron factores de riesgo como la presencia de maltrato y consumo de drogas.

El 42% de las adolescentes refirieron distintos tipos de maltratos (Tabla 7).

El contacto con drogas legales e ilegales estaba presente en el 14% de las adolescentes, en el 17% de sus parejas y ascendía al 44% en los familiares directos, los cuales consumían preferentemente alcohol, tabaco y marihuana (Tabla 8).

Discusión

En la Argentina el 14,5% de los recién nacidos vivos son hijos de madres menores de 20 años, presentando amplias variaciones entre distintas jurisdicciones del país.

El embarazo adolescente se plantea como un problema de salud pública que se da en todos los estratos sociales, impactando significativamente en

los sectores más empobrecidos, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad y disminución de la calidad de vida. Por lo tanto, es importante la atención precoz y periódica durante el embarazo con énfasis en la nutrición de estas madres y sus hijos.

Las características socioeconómicas y culturales encontradas en las 100 familias de madres adolescentes seguidas por PROAMA mostraron condiciones de gran vulnerabilidad, por lo cual fue importante ofrecerles en las consultas apoyo, contención y educación, fortaleciendo aspectos preventivos en cuanto al cuidado de ellas y sus hijos, alimentación y nutrición adecuadas, prevención de nuevos embarazos no programados, estimulación y comunicación con sus hijos a través del juego, marcando la importancia de continuar con sus proyectos de vida.

La promoción de la lactancia materna es un punto clave en el sistema de salud de un país. El

Tabla 5. Distribución de la escolaridad de la adolescente al parto y primer año (n=100)

Años cursados	Parto		Al 1er año	
	n	%	n	%
< de 7	10	10	10	10
7	19	19	15	15
> de 7	71	71	75	75
Total	100	100	100	100

Tabla 6. Distribución según trabajo de la adolescente y su pareja (n= 100)

Trabajo	Adolescente		Pareja	
	n	%	n	%
Sí	9	9	80	80
No	80	80	9	9
S/D	11	11	11	11
Total	100	100	100	100

Tabla 7. Distribución según presencia de distintos tipos de maltratos a la adolescente (n= 42)

Maltrato	n	%
Físico	22	52,3
Verbal o emocional	13	31,1
Abuso	4	9,5
Violación	3	7,1
Total	42	100

Tabla 8. Distribución según consumo de drogas (n= 100)

Droga	Adolescente		Pareja		Familia	
	n	%	n	%	n	%
Sí	14	14	17	17	44	44
NO	86	86	83	83	56	56
Total	100	100	100	100	100	100

amamantamiento proporciona el alimento ideal para el crecimiento y el desarrollo del recién nacido, y ejerce una inigualable influencia biológica y afectiva sobre la salud, tanto de la madre como del niño. Contribuye a la prevención de hasta el 55% de las muertes infantiles y de múltiples enfermedades.

El H.M.I.R. Sardá fue designado por la OMS/UNICEF (1994) el primer Hospital "Amigo de la Madre y del Niño", como promotor de la lactancia natural.

Los resultados obtenidos del seguimiento de 102 hijos de madres adolescentes incluidos en PROAMA, mostraron alimentación a pecho exclusivo hasta los 6 meses de edad, en el 55% de los casos y continuaron amamantando al año, con el agregado de otros alimentos, en el 62%. Muchas de estas madres continuaban amamantando más allá del año; el corte se realizó sólo a los efectos del trabajo. Estas cifras son similares a la de un trabajo realizado en nuestro hospital que consistió en una encuesta telefónica para determinar la prevalencia de lactancia exclusiva a los 6 meses de edad, en madres que concurren al consultorio externo de Pediatría, entre agosto de 2007 y enero de 2008, cuyos resultados mostraron: pecho exclusivo el 59,8%; lactancia parcial: pecho más fórmula el 31,55% y artificial el 8,1%. Podemos observar que las madres adolescentes amamantan en un porcentaje relativamente alto para nuestra población, más aún si comparamos estas cifras con los datos nacionales donde se señala un 40% de lactancia exclusiva hasta los 4 meses de edad en la población general.

El crecimiento y desarrollo fue adecuado durante el primer año de vida.

Existe una relación significativa entre el nivel de escolaridad y el embarazo, cuanto menor es su escolaridad, mayor es la tasa de fecundidad.

El nivel de educación es un indicador del grado de acceso a recursos cognitivos y materiales importantes para la crianza de un hijo.

La línea de indigencia en niños y adolescentes menores de 18 años, en todo el país, es del 23,7%; mientras que la línea de pobreza para el mismo grupo se eleva al 58,2%.

Un 9,8% de adolescentes de esta edad de las grandes regiones urbanas no están insertos en el sistema educativo, lo cual supone un alto riesgo de inserciones ocupacionales precarias y/o informales, como también limitaciones para alcanzar niveles de aprendizaje superior.

Los indicadores educativos al finalizar el Polimodal del año 2002 para provincia de Buenos

Aires, nos muestra una tasa de promoción 68,7%; tasa de repitencia 8,2%; tasa de abandono 23% y, para la ciudad de Buenos Aires, tasa de promoción 82,2%, tasa de repitencia 6,2% y tasa de abandono 11,5%. (DiNIECE, Ministerio de Educación de la Nación).

El porcentaje de adolescentes entre 13 y 17 años que no estudian ni trabajan depende de los ingresos sus familias, siendo los de más bajos recursos los de menor accesibilidad al sistema educativo y laboral. Para la Región Metropolitana representa el 43%.

El 10% de las adolescentes ingresadas a PROAMA no habían terminado el colegio primario, y de aquéllas que estaban cursando la educación media, solo 4 pudieron finalizar el año en curso.

Desde hace unos años la creación y articulación con el Proyecto de Retención Escolar de alumnas/os madres/padres y embarazadas en Escuelas Medias y Técnicas de la Ciudad de Buenos Aires, ayuda con la reincorporación al sistema educativo a adolescentes con sus hijos y la posibilidad de continuar el amamantamiento mientras estudian.

Otro indicador importante de riesgo es la migración, ya que representa la lejanía de las familias, la exposición al desempleo y la desprotección de las jóvenes.

Los niveles de violencia han aumentado en nuestra sociedad debido al empobrecimiento general, a la disgregación de los núcleos familiares, a la carga de violencia presente en múltiples medios de comunicación, a la falta de límites en los ámbitos familiares y escolares con escasos lazos solidarios en los niveles comunitarios.

El 42% de las adolescentes ingresadas al seguimiento refirieron haber recibido maltrato intrafamiliar en el transcurso de su vida.

La clave para generar modificaciones en estas madres fue el sostén de sus familias, con la participación de los distintos integrantes del equipo, promoviendo estilos de vidas saludables.

Conclusiones

Los hijos de madres adolescentes presentaron un adecuado crecimiento y desarrollo y una exitosa adherencia al amamantamiento. A pesar de ello, nos preocupa el futuro de esta población, dada las condiciones socio-económicas y culturales donde están incluidas estas familias.

Se necesitan políticas sanitarias y sociales claras y continuas, para prevenir los embarazos no programados, estimulando cambios en logros personales igualitarios y ayudándolos a concretar sus proyectos de vida.

Agradecimientos

A las adolescentes y a todos los integrantes del HMIR Sardá. Al servicio de informática del HMIR Sardá. Al equipo de lactancia.

Bibliografía consultada

1. Bowlby J. Vínculos afectivos: formación, desarrollo y pérdida. Madrid; Ed. Morata, 1995.
2. Lejarraga H, et al. Guía para la evaluación del Crecimiento. 2ª ed. Buenos Aires: SAP; 2001.
3. Lejarraga H, Krupitzky S. Guía para la evaluación del desarrollo en el niño menor de seis años. Buenos Aires: Nestlé Argentina; 1996.
4. Martínez J, et al. Programa asistencial para la madre Adolescente. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1992;11:7-23.
5. Pomata J, et al. Adolescencia y embarazo. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1997;16:52-59.
6. Pomata J, et al. Programa asistencial de la madre adolescente y su hijo. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1998;17:155-157.
7. Pomata J, González M. Seguimiento del hijo de madre adolescente. Clínicas Perinatológicas Argentinas. ASAPER, 1996/1997(4):57-76.
8. Pomata J y col. Guías y recomendaciones para la atención de la adolescente embarazada y su hijo. Revista Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2006;25:88-97.
9. OPS. Programa Materno Infantil. Transformaciones del Modelo de Atención a nivel local: Maternidad sin riesgo. Buenos Aires: OPS; 2003.
10. Uranga A, et al. Guía para la atención del parto en Maternidades centradas en la familia. Buenos Aires: Dirección Nacional de Salud Materno Infantil/Buenos Aires, Ministerio de Salud y Ambiente; 2004.
11. OMS/Unicef. Declaración conjunta. Protección, promoción y apoyo de la lactancia natural. Función especial en los servicios de maternidades. Ginebra; 1989.
12. Ministerio de Salud y Acción Social. Secretaría de Salud. Manual metodológico de capacitación del equipo de salud en crecimiento y nutrición de madres y niños. Dirección de Salud Materno Infantil. Argentina; 1996.
13. Waisman M. Lactancia materna, como abordarla aquí y ahora. Pediatría ambulatoria. Buenos Aires: Editorial Puma 1985:79-105.
14. Beccar Varela. Orientación profesional del amamantamiento. Buenos Aires: Fundación Acción Social-Centro de Estudios; Lactancia Materna; 1998.
15. Ministerio de Salud de la Nación: Módulo de capacitación básico para la promoción y mantenimiento de la lactancia materna.
16. Colombo G y otros. Prevalencia de casos de violencia familiar contra la mujer en la etapa de embarazo, parto y puerperio. Revista Convergencia, Revista Argentina de Sociología, 12 N° 38, Mayo-Agosto de 2005, México.
17. Kotliarenco MA, Caceres I, Fontecilla M. Estado en resiliencia. Ginebra, OPS/OMS; 1997.
18. Bralić S, Haeussler I, Lira MI, Montenegro H, Rodríguez S. Estimulación temprana: Importancia del ambiente para el desarrollo del niño. Santiago: UNICEF; 1978.
19. Klaus M, Kennell J. La relación madre-hijo. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1978.
20. Geldestein R, Pantelides A. Riesgo reproductivo en la adolescencia, desigualdad social y asimetría de género. Buenos Aires: UNICEF, Argentina; 2001.
21. Giberti E. Sexualidad de padres a hijos. Buenos Aires: Edit. Paidós; 1993.
22. Maddaleno M, Weaver K. Recomendaciones para la atención integral de salud de los adolescentes con énfasis en salud sexual y reproductiva. Buenos Aires: Centro de estudio de población (CENEP); 2000.
23. Boccaccio C y col. Experiencia en lactancia en una institución pública de la Ciudad de Buenos Aires. Abstract. 11º Congreso Argentino de Pediatría Social. 6º Congreso Argentino de Lactancia Materna. Buenos Aires: 2008.
24. Salud materno-Infanto-juvenil en cifras. Sociedad Argentina de Pediatría. Unicef; 2006.
25. Pantelides A. Maternidad precoz. Buenos Aires: UNICEF; 1995.
26. Doltó F. La causa de los adolescentes. Buenos Aires: Edit. Seix Barral; 1998.
27. O'Donnell A. Hoy y mañana. Salud y calidad de vida de la niñez Argentina. CESNI; 1999.
28. Larguía M. Primera Guía Argentina de Perinatología: Organización de un Centro Perinatológico. Buenos Aires: ASAPER; 1996. Tomo I.

CONTACTO MADRE-HIJO EN CESÁREAS: ESTUDIO CONTROLADO Y RANDOMIZADO CON CARBETOCINA

Fernando López D'Amato^a, Eduardo Valenti^a, Dra. Quiña Cristina^a y Beatriz Burdot^a

Resumen

Objetivo. Comparar dos esquemas de manejo postoperatorio en cesáreas programadas.

Métodos. Investigación clínica controlada y randomizada. Se comparó un esquema de manejo de cesárea con ocitocina y dextropropoxifeno más dipirone endovenosos más ayuno de 12 h (grupo control) con un nuevo esquema en que se utiliza carbetocina y dextropropoxifeno más dipirone endovenosa intraoperatoria con dieta líquida y medicación oral (grupo estudio).

Resultados. Se randomizaron mediante sobres cerrados 25 embarazadas al grupo de estudio y 25 al de control. Las características iniciales de ambos grupos no presentaron diferencias evidentes. Las madres del grupo estudio tomaron contacto con su hijo dentro de las primeras 6 h en mayor proporción que las del grupo control (RR=0,33, IC 95% 0,13-0,84); a las 12 h el RR fue de 0,26 (0,13-0,53).

Conclusiones. El nuevo esquema de manejo postoperatorio acortó la demora en el contacto madre-hijo, sin diferencias en la hemorragia posparto y otras complicaciones mayores.

Palabras clave. *carbetocin, ocitocina, analgesia, hemorragia obstétrica, cesárea.*

Introducción

Varios estudios publicados en los últimos años¹ sustentan la posibilidad de modificar el manejo del postoperatorio de las cesáreas programadas no complicadas. Los esquemas utilizados actualmente en la Maternidad Sardá se basan fundamentalmente en la efectividad endovenosa de los fármacos utilizados, con muy buenos resultados obstétricos pero con demora en el contacto del recién nacido con su madre.

La frecuencia de complicaciones gastrointestinales y del medio interno secundarias a un íleo paralítico durante el postoperatorio inmediato no se verían aumentadas empleando dieta líquida.^{1,2}

La carbetocina en única dosis intraoperatoria impresiona ser tan efectiva en la prevención de la

hemorragia puerperal como la ocitocina en infusión continua; por este motivo es que proponemos utilizar esta droga como principal uterorretractor.^{3,4}

Los analgésicos en bolo e.v. parecen tener el mismo efecto que en infusión continua.⁵ Mediante la administración por catéter intermitente se puede evitar el uso del pie de suero que limita el movimiento de la mujer al intentar amamantar.

La lactancia iniciada precozmente favorece el vínculo madre-hijo y disminuye la mortalidad neonatal según el reciente estudio de Edmond,⁶ comenzando a evidenciarse las diferencias a partir de la primera hora del nacimiento.

Estas investigaciones fueron las que motivaron el presente estudio para que a partir sus resultados sea posible modificar el manejo del postoperatorio de las cesáreas programadas en nuestro hospital, favoreciendo el contacto madre-hijo y la lactancia precoz, que con los actuales esquemas se ven dificultadas en numerosas ocasiones.⁷⁻¹⁰

Material y Método

Investigación clínica controlada y aleatorizada

En el Centro Obstétrico del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires, desde el 15 de abril al 15 de diciembre de 2007, se practicaron 74 cesáreas programadas.

Previo al inicio del estudio se organizó un sector de internación con personal de enfermería entrenado en los objetivos y prácticas a realizar.

A las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les ofreció participar en el estudio explicándoles el procedimiento. Mediante la firma de un consentimiento escrito, se incluyó a las que voluntariamente decidieron participar. En 5 casos no aceptaron motivo por el cual se excluyeron.

Criterios de inclusión: embarazadas con indicación de cesárea programada.

Criterios de exclusión: embarazos múltiples, polihidramnios, macrosomía, miomatosis uterina,

a. Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá, División Obstetricia.

anestesia general, contraindicación de fármacos utilizados, heparinización profiláctica de tromboembolismo, acretismo placentario u otras anomalías de la implantación y patologías maternas (preeclampsia grave, síndrome Hellp, eclampsia, cardiopatía, hepatopatía y nefropatía).

En total se excluyeron 25 embarazadas por lo que el tamaño muestral fue de 50 casos (ver *Figura 1*).

La aleatorización se hizo de la siguiente manera: se confeccionaron 25 tarjetas con la inscripción "Control" (grupo control) y 25 tarjetas con la inscripción "Estudio" (grupo estudio), que se colocaron en sobres opacos, cerrados y sellados, ordenados aleatoriamente en una caja.

Una vez que la paciente ingresaba al área quirúrgica se extrajo un sobre para asignarla a uno de los dos grupos.

Al grupo "Control" (**ocitocina**) se le administraron 10 unidades de ocitocina intravenosa en bolo lento durante el alumbramiento; no se administró dextropropoxifeno ni dipirona durante la operación (sólo en el post operatorio). Se indicó ayuno por 12h, luego se probó tolerancia a líquidos. El plan de hidratación parenteral alternó solución dextrosa al 5% (más 1 ampolla de dextropropoxifeno de 38 mg y una ampolla de dipirona de 500 mg) y solución fisiológica con 20 unidades de ocitocina. Se retiró la sonda vesical al finalizar la cesárea y se permitió deambulación a las 12 h.

Al grupo "Estudio" (**carbetocina**) se le administró carbetocina 100 mcg intravenoso lento al inicio de la extracción de los hombros fetales y una ampolla de dextropropoxifeno de 38 mg con dipirona de 500 mg, intravenoso en bolo lento durante el cierre de la aponeurosis. Se indicó dieta líquida a partir de las 2

h de postoperatorio y una hora luego del nacimiento pasó a vía intermitente. A las tres y seis horas del posoperatorio se administró ketorolac 30 mg en bolo lento por vía endovenosa. Luego de las 2 horas de la operación se inició tratamiento con ibuprofeno 400 mg oral cada 6 hs. La sonda vesical permaneció abierta con bolsa colectora por 12 h. Retirada la sonda y el catéter intermitente se les permitió deambular a las 12 h del posoperatorio.

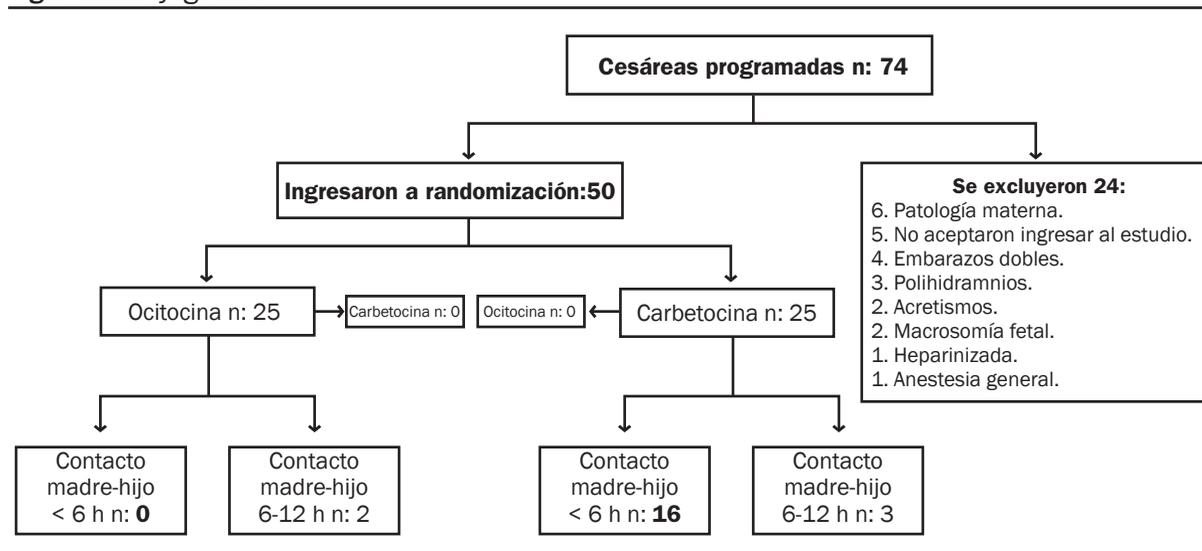
Ninguna paciente cambió de grupo ni se perdió en su seguimiento posterior. Se realizó el control de signos vitales, altura uterina y características de los loquios en los siguientes momentos: al ingreso en la sala de recuperación y a las 2, 6 y 12 h del posoperatorio.

Mediante un formulario *ad hoc* se recolectaron los datos personales y los relacionados con el embarazo y parto. Además se registraron: tiempo en horas que se demoró el contacto madre hijo, tratamiento de atonía uterina, realización de masaje uterino, necesidad de traslado al sector urgencias, medicación uterorretractor, indicación de histerectomía puerperal, necesidad de transfusiones o de infusiones endovenosas, hipotensión, analgésicos agregados, inhibición de la lactancia y traslado del recién nacido a la Unidad de Asistencia Neonatal Integrada (ANI) o a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Operacionalización de las variables

- 1) Traslado a sector de urgencias: ante una hipotensión severa o sangrado profuso.
- 2) Medicación uterorretractor: cualquier medicación de rescate agregada a las indicadas de rutina (por ejemplo: ergonovina intramuscular,

Figura 1. Flujoograma



- misoprostol rectal, ocitocina parenteral o carbetocina intravenosa).
- 3) Tipo de transfusión y volumen administrado durante las primeras 12 h de posoperatorio.
 - 4) Tratamiento de hipotensión severa: sólo cuando se utilizaron infusiones endovenosas, registrando la dosis y tipo de solución administrada.
 - 5) Refuerzos de esquemas analgésicos (rescates): cuando se administren analgésicos orales o parenterales ante el requerimiento de la paciente.
 - 6) Tiempo en contactar la madre con su hijo: horas que la madre tarda en tomar contacto físico con su hijo.
 - 7) Lactancia precoz: la iniciada dentro de las primeras 2 horas del nacimiento.
 - 8) Internación en ANI: traslado del recién nacido a internación neonatal en sector de niños sanos.
 - 9) Internación en UCIN: traslado del recién nacido a unidad de cuidados intensivos neonatales por patología neonatal.
- Todas las variables definidas fueron registradas durante las primeras 12 horas de posoperatorio.
- En todos los casos la operación cesárea se realizó mediante la técnica de Misgav Ladach modificada. El análisis estadístico para la estimación del riesgo relativo (IC del 95%) fue realizado con el programa EPI 6.

Tabla 1: Características de los grupos al inicio del estudio

	Estudio (n: 25)	Control (n: 25)
Edad en años (1)	27 (19-38)	30 (22-40)
Talla en cm (1)	157 (140-172)	155 (141-168)
Peso final del embarazo en kg (1)	76,2 (62-99,3)	72,1 (56,7-90,1)
BMI	32 (29-35)	31(28-35)
Sin antecedentes personales patológicos (n)	18	19
Gestaciones anteriores (n) (1)	3,6 (2-7)	3,0 (1-9)
Partos vaginales (n) (1)	0,1 (0-3)	0,4(0-3)
Cesáreas anteriores (n) (1)	2,3 (0-5)	2,4(0-6)
Embarazos ectópicos (n)	0	0
Abortos (n) (1)	0,1 (0-1)	0,1 (0-1)
Patología embarazo actual (n)	9	11

1. Media y rango.

Tabla 2. Tipo de intervención quirúrgica y anestesia (n, %)

	Estudio (n: 25)	Control (n: 25)
Mediana	9 (36)	12(48)
Transversa	16 (64)	13 (52)
Peridural	4 (16)	6 (24)
Raquídea	21 (84)	19(76)

Tabla 3. Características de los recién nacidos

	Estudio (n: 25)	Control (n: 25)
Peso (g) (1)	3.384 (2.650-3.980)	3.236 (2.340-4.070)
Apgar 9/10 (n,%)	25 (100)	22(88)
Edad Gestacional por examen físico (n,%)		
36 o menos	0(0)	0(0)
37 o más	25 (100)	25(100)
Patología del RN (n,%)		
Ninguna	22 (88)	23 (92)
SDR	1(4)	1(4)
Onfalocèle	1(4)	0
Hidrocefalia	1(4)	0
Mielomeningocèle	0	1(%)

1. Media y rango.

Resultados

De las 74 pacientes a las que se les practicó una cesárea programada entre el 15 de abril y el 15 de diciembre del 2007, se excluyeron 24 casos debido a las siguientes causas: patologías maternas (6), rechazo a ingresar al estudio (5), embarazos dobles (4) polihidramnios (3), acretismos (2), presunción de macrosomía (2), heparinización profiláctica (1) y anestesia general (1) (Figura 1).

No hubo diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a edad, obesidad, paridad, y patologías del embarazo (Tabla 1). Tampoco hubo diferencias en cuanto al tipo de anestesia, laparotomía y características del recién nacido y complicaciones intraoperatorias (Tablas 2 y 3).

El 84,2% (IC 95% 62-94) de las madres del grupo de estudio (carbetocina) tomaron contacto con su hijo dentro de las primeras 6 h del postparto, en comparación con ninguna del grupo control (ocitocina), diferencias estadísticamente significativas. La disminución del riesgo, en comparación con el grupo control, fue del 67% (RR 0,33 (IC 95% 0,13-0,84) (Tabla 4). Realizando el mismo cálculo en las primeras 12 h del posoperatorio y se observó el mismo efecto protector del nuevo esquema en cuanto a la demora del contacto entre la madre y el hijo (RR: 0,26 (0,13-0,53), estadísticamente muy significativo (Tabla 5).

En cuanto a atonía uterina, necesidad de masaje uterino, traslado a urgencias o necesidad de transfusión en las primeras 12 h de posoperatorio, necesidad de medicación uterorretractor e histerectomía puerperal, no hubo ninguna diferencia entre ambos grupos (datos no presentados). Una paciente del grupo estudio se transfundió a las 24 h de postoperatorio, atribuible a anemia previa a la cesárea y otra necesitó infusión de solución fisiológica por hipotensión ortostática a las 14 h. Se administraron analgésicos a cuatro casos dentro del grupo estudio y tres en el control.

La lactancia se vio postergada en tres casos del grupo estudio y en dos del grupo control por patología neonatal y se debió inhibir en un caso de HIV del grupo control, sin diferencias entre los grupos. Dos pacientes se negaron a amamantar inicialmente en el grupo estudio y una en el control por razones personales. La lactancia precoz (dentro de las 2 horas de posoperatorio) no se vio influenciada por el nuevo esquema.

Discusión

El esquema propuesto (carbetocina) acortó significativamente la demora en el contacto madre-hijo, tanto en las primeras 6 h (RR: 0,23) como en las primeras 12 h (RR: 0,33) del posoperatorio. No hubo aumento en el riesgo de hemorragia obstétrica, complicaciones mayores ni dolor.

Debido a la escasa bibliografía disponible sobre la comparación de estos esquemas de manejo en relación con la demora en el contacto madre-hijo consideramos que esta investigación es pionera y no permite comparaciones para verificar su validez externa.

Como fortalezas encontramos que es un estudio con instrucción previa del personal interviniente, prospectivo, randomizado, y controlado.

Como debilidad señalamos el tamaño muestral insuficiente para el análisis de variables relacionadas con varios resultados.

Una especulación es que este nuevo esquema no mejoró la lactancia precoz (dentro de las 2 horas de posoperatorio), atribuible, como en otros resultados, a escasa potencia.

Sería interesante y probablemente beneficioso replicar este estudio con mayor número de casos sumado a la evaluación de un familiar acompañante como facilitador de la lactancia precoz.

Otra sugerencia sería agregar una encuesta para analizar la satisfacción de la paciente y un estudio pormenorizado de costos.

Tabla 4. Demora de 6 h en el contacto madre-hijo

	6-12 h	Menor 6 h	Total
Estudio	3	16	19
Control	2	0	2
total	5	16	21

Tabla 5. Demora de 12 h en el contacto madre-hijo

	Mayor 12 h	Menor 12 h	Total
Estudio	6	19	25
Control	23	2	25
total	21	50	50

Bibliografía

1. Mangesi L, Hofmeyr G. Early compared with delayed oral fluids and food after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003516.
2. Adupa D, Wandabwa J, Kiondo P. A randomised controlled trial of early initiation of oral feeding after cesarean delivery in Mulago Hospital. *East Afr Med J* 2003;80(7):345-50.
3. Dansereau J, Joshi A, Helewa M, Doran T, Lange I, Luther E et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3 Pt 1):670-6.
4. Boucher M, Horbay G, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol* 1998;18(3):202-7.
5. Lowder J, Shackelford D, Holbert D, Beste T. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189 (6):1559-62.
6. Edmond K, Zandoh C, Quigley M, Amenga-Etego S, Owusu-Agyei S, Kirkwood B. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics* 2006;117(3):e380-6.
7. Chertok I. Breast-feeding initiation among post-Cesarean women of the Negev, Israel. *Br J Nurs* 2006;15 (4):205-8.
8. Cakmak H, Kuguoglu S. Comparison of the breastfeeding patterns of mothers who delivered their babies per vagina and via cesarean section: An observational study using the LATCH breastfeeding charting system. *Int J Nurs Stud* 2006.
9. Rowe-Murray H, Fisher J. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth* 2002;29 (2):124-31.
10. Awi D, Alikor E. Barriers to timely initiation of breastfeeding among mothers of healthy full-term babies who deliver at the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract* 2006;9 (1):57-64.

DOSIS MÚLTIPLES DE CORTICOSTEROIDES PRENATALES PARA EL PARTO PREMATURO (MACS): ESTUDIO ALEATORIO CONTROLADO

Kellie E Murphy^a, Mary E Hannah^b, Andrew R Willan^c, Sheila A Hewson^d, Arne Ohlsson^e, Edmond N Kelly^e, Stephen G Matthews^f, Saroj Saigal^g, Elizabeth Asztalos^h, Susan Rossⁱ, Marie-France Delisle^j, Kofi Amankwah^k, Patricia Guselle, Amiram Gafni^l, Shoo K Lee^m, B Anthony Armsonⁿ, para el grupo de colaboración con MACS*

Lancet 2008;372: 2143–51

Traducción: **Mariana Rial y Dr. Oscar Torres**

Resumen

Un tratamiento con una dosis de corticosteroides prenatales reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y muerte neonatal. La administración de dosis semanales a pacientes que no dieron a luz después de una tanda de corticosteroides puede presentar beneficios (menor morbilidad respiratoria) o causar daños (reducción del crecimiento en el útero). Nuestro objetivo fue determinar si la administración de varias dosis de corticosteroides prenatales reduce los valores de morbilidad y mortalidad neonatales sin afectar el crecimiento fetal.

Métodos. 1.858 mujeres entre 25 y 32 semanas de gestación, que no habían dado a luz entre 14 y 21 días después de una dosis inicial de corticosteroides prenatales y seguían

presentando un riesgo elevado de parto prematuro, fueron asignadas de forma aleatoria a un tratamiento con múltiples tandas de corticosteroides prenatales (n= 937) o placebo (n= 921), cada 14 días hasta la semana 33 o el momento del parto, lo que ocurriera primero. El resultado primario fue un cuadro compuesto de mortalidad perinatal o neonatal, síndrome de dificultad respiratoria grave, hemorragia intraventricular (grado III o IV), leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar o enterocolitis necrosante. El análisis se realizó según la "intención de tratar". Ninguno de los pacientes o los profesionales conocían el tratamiento aplicado. Este estudio se registró con el número ISRCTN2654148.

Resultados. Los neonatos expuestos a varias dosis de

*Los miembros se enumeran al final del artículo.

- Departamento de Obstetricia y Ginecología, Mount Sinai Hospital.
- Departamento de Obstetricia y Ginecología, Sunnybrook Health Sciences Centre.
- Programa de Ciencias Evaluativas en Salud Pediátrica, Sick Kids Research Institute, Departamento de Ciencias de la Salud Pública.
- Unidad de Investigación de Salud Materna, Infantil y Reproductiva del Women's College Research Institute.
- Departamento de Pediatría, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.
- Departamento de Fisiología, Obstetricia y Ginecología y Departamento de Medicina. University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.
- Departamento de Pediatría, McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario, Canadá.
- Departamento de Pediatría Neonatal y del Desarrollo, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

- Departamento de Obstetricia y Ginecología, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá.
- Departamento de Obstetricia y Ginecología, BC Women's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Columbia Británica, Canadá.
- Departamento de Ginecología y Obstetricia, Women's and Children's Hospital, State University of New York at Buffalo, Buffalo, Nueva York, EE. UU.
- Centro de Análisis de Política y Economía Sanitaria, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.
- Departamento de Pediatría e Integrated Centre for Care Advancement through Research (iCARE), University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá.
- Departamento de Obstetricia y Ginecología, IWK Health Centre, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia, Canadá.

Correspondencia: Dr Kellie E Murphy, Mount Sinai Hospital, Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Room 3726, Ontario Power Generation Building, 700 University Avenue, Toronto, ON, M5R 1X5, Canada. kmurphy@mtsinai.on.ca

corticosteroides prenatales presentaron niveles de morbilidad y mortalidad similares a los neonatos expuestos a placebo (150 [12,9%] y 143 [12,5%]). Quienes recibieron múltiples dosis de corticosteroides también presentaron un peso al nacer inferior al de los neonatos expuestos a placebo (2.216 g y 2.330 g, $p=0,0026$), una talla menor (44,5 cm y 45,4 cm, $p<0,001$) y una circunferencia cefálica menor (31,1 cm y 31,7 cm, $p<0,001$).

Conclusiones. La administración de múltiples dosis de corticosteroides prenatales cada 14 días no mejoró el desenlace del parto prematuro y está asociada con valores menores de peso, talla y circunferencia cefálica al nacer. Por lo tanto, no se recomienda esta frecuencia de tratamiento.

Financiamiento. Canadian Institutes of Health Research.

Introducción

El parto prematuro es un problema para el cuidado de la salud en todo el mundo que contribuye notablemente a la morbilidad y la mortalidad neonatales. La administración de una dosis de corticosteroides prenatales a pacientes con un riesgo elevado de parto prematuro reduce el riesgo de mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular.¹ Sin embargo, algunas pacientes que reciben una tanda de fármaco no dan a luz hasta varias semanas después. A partir de investigaciones clínicas y científicas básicas, se ha sugerido que los beneficios de una dosis podrían disminuir con el correr del tiempo. Por lo tanto, se administraron varias dosis de corticosteroides cada 7 a 14 días, incluso antes de finalizar los estudios aleatorios controlados.²⁻⁵

En varios estudios se investigaron los beneficios a corto plazo de la administración de dosis semanales de corticosteroides prenatales en comparación con el suministro de placebo, en mujeres que ya habían recibido una dosis de corticosteroides.⁶⁻⁸ En general, los estudios reducidos iniciales no revelaron ningún beneficio.^{6,8} Sin embargo, en el estudio de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD),⁸ se observó una tendencia de mejoría del resultado compuesto para los neonatos expuestos a dosis semanales de corticosteroides prenatales nacidos antes de las 32 semanas de gestación (23% de los neonatos del grupo de corticosteroides prenatales y 39% del grupo de placebo, $p=0,08$). En el estudio Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS)⁷, se incluyeron 982 pacientes y se observaron beneficios después de la administración de dosis semanales de corticosteroides prenatales. En el grupo de tratamiento hubo menos neonatos con síndrome de dificultad respiratoria que en el grupo

de placebo (33% y 41%, riesgo relativo [RR] 0,82 [95% IC 0,71-0,95], $p=0,01$) y menos casos de enfermedad pulmonar grave (12% y 20%; 0,60 [0,46-0,79], $p=0,0003$). Una revisión sistemática Cochrane, que incluyó los resultados de estos estudios, permite sugerir que el suministro de dosis semanales de corticosteroides prenatales está asociado con una reducción en la presencia [0,82 (0,72-0,93)] y la gravedad [0,60 (0,48-0,75)] de la enfermedad pulmonar neonatal, además de morbilidad infantil grave [0,79 (0,67-0,93)].⁹

Sin embargo, la administración de múltiples dosis de corticosteroides prenatales puede tener efectos adversos,¹⁰⁻¹³ como restricción del crecimiento fetal.^{8,14,15} Este tipo de tratamiento también podría tener efectos adversos a largo plazo. De hecho, se observaron desenlaces neurológicos adversos en estudios de seguimiento de niños que habían recibido dexametasona después del nacimiento.¹⁶

Nuestro objetivo es comprobar si una intervención con menor frecuencia (una tanda cada 14 días, en nuestro estudio, y cada 7 días, en otros estudios con esteroides) ofrece beneficios respiratorios a corto plazo y reduce al mínimo el riesgo de efectos adversos a corto y largo plazo.

Métodos

Participantes

El estudio de múltiples dosis de corticosteroides prenatales para el parto prematuro (MACS) es un estudio controlado aleatorio, doble ciego, multicéntrico e internacional. En 80 centros de 20 países, se reclutaron 1.858 mujeres con entre 25 y 32 semanas de gestación que no habían dado a luz 14 a 21 días después de una dosis inicial de corticosteroides prenatales (betametasona o dexametasona) y seguían presentando un riesgo elevado de parto prematuro (*Tabla 1*).

Se explicó el protocolo del estudio a las participantes, y quienes aceptaron participar fueron asignadas de forma aleatoria a un grupo de estudio después de dar su consentimiento informado.

No se incluyeron pacientes con contraindicación de corticosteroides, necesidad de dosis crónicas de estos fármacos, señales de corioamnionitis o embarazo de un feto con una anomalía congénita mortal conocida, ni aquellas que hubieran recibido una tanda inicial de corticosteroides antes de las 23 semanas de gestación o que hubieran participado previamente en el estudio MACS. Las pacientes con embarazos múltiples podían incluirse en el estudio MACS si uno de los fetos había muerto antes de las 13 semanas de gestación. Sin embargo, en estos casos, la muerte fetal no se tuvo en cuenta para la evaluación de los

Tabla 1. Características de base de las pacientes incluidas en el estudio

	Corticosteroides prenatales (n= 935)	Placebo (n= 918)
Edad de la madre (años)	29,1 (6,23)	29,1 (6,18)
Número de fetos		
1	737 (79%)	726 (79%)
2	162 (17%)	158 (17%)
3	36 (4%)	34 (4%)
Número de embarazos previos		
0	263 (28%)	252 (27%)
1-4	577 (62%)	571 (62%)
>4	95 (10%)	91 (10%)
Aborto durante el segundo trimestre previo (14 a 19 semanas)	65 (7%)	69 (8%)
Parto prematuro previo (20-37 semanas)	322 (34%)	334 (36%)
Antecedente de embarazo previo con restricción del crecimiento intrauterino	53 (6%)	60 (7%)
Método de cálculo de la edad gestacional (1)		
Sólo clínico	31 (3%)	41 (4%)
Ecografía ± clínica	896 (96%)	874 (95%)
Peso fetal calculado por ecografía al momento de la aleatorización (g) (2)	1.203 (12,9)	1.211 (12,8)
Edad gestacional media al momento de la aleatorización (semanas)	29,3 (2,0)	29,4 (2,0)
Edad gestacional al momento de la aleatorización		
< 25 semanas	1 (<1%)	0
25-27 semanas	256 (27%)	255 (28%)
28-32 semanas	678 (73%)	661 (72%)
> 32 semanas	0	2 (<1%)
Anomalías fetales	2 (<1%)	5 (<1%)
Agenesia del riñón derecho	1 (<1%)	-
Anomalías cardíacas	1 (<1%)	2 (<1%)
Labio leporino y paladar hendido	-	1 (<1%)
Hernia diafragmática	-	1 (<1%)
Hidrocefalia	-	1 (<1%)
Tratamiento con corticosteroides prenatales previo al estudio		
Betametasona	810 (87%)	786 (86%)
Dexametasona	125 (13%)	131 (14%)
Tiempo transcurrido desde la primera dosis de corticosteroides antes del estudio hasta el momento de la aleatorización (días) (3)	15,0 (14,0; 2,0)	15,0 (13,0; 21,0)
Problemas médicos y obstétricos en el momento de la inclusión en el estudio		
Contracciones uterinas durante la semana previa	520 (56%)	522 (57%)
Escasa longitud cervical o dilatación del cuello uterino	457 (49%)	450 (49%)
Hemorragia vaginal preparto	129 (14%)	130 (14%)
Ruptura prematura de membranas	149 (16%)	142 (15%)
Restricción del crecimiento intrauterino	85 (9%)	74 (8%)
Preeclampsia	43 (5%)	53 (6%)
Tabaquismo	108 (12%)	93 (10%)
Toxicomanía	7 (<1%)	5 (<1%)
Hipertensión con necesidad de tratamiento	66 (7%)	70 (8%)
Diabetes materna	50 (5%)	39 (4%)
Controlada mediante dieta	31 (62%)	24 (62%)
Insulinodependiente	19 (38%)	15 (38%)

Tratamientos maternos durante las 2 semanas previas		
Antibióticos	331 (35%)	292 (32%)
Tocolíticos	465 (50%)	439 (48%)
Betamiméticos (iv)	266 (57%)	256 (58%)
Sulfato de magnesio (iv)	81 (17%)	89 (20%)
Indometacina (po o pr)	61 (13%)	50 (11%)
Bloqueador del canal de calcio (po)	150 (32%)	135 (31%)
Otros (4)	99 (21%)	107 (24%)
Principal(es) motivo(s) para la inclusión en el estudio		
Signos o síntomas de trabajo de parto prematuro	773 (83%)	777 (85%)
Anomalías o patologías fetales	115 (12%)	103 (11%)
Afección materna	199 (21%)	190 (21%)
Embarazo múltiple	191 (20%)	179 (19%)
Antecedente de complicaciones obstétricas	287 (31%)	280 (31%)
Índice nacional de mortalidad perinatal		
≤10 en 1.000	623 (67%)	612 (67%)
>10-20 en 1.000	239 (26%)	238 (26%)
>20 en 1.000	73 (8%)	68 (7%)

Los datos son valores medios (SD) o n (%), excepto que se indique lo contrario. iv= intravenoso. po= oral. pr= rectal.

1. No se pudieron obtener algunos datos de determinadas variables y, por lo tanto, no se incluyen.

2. Se usó el análisis por grupo para ajustar la interdependencia de los nacimientos múltiples. Los datos son valores medios (SE).

3. Los datos corresponden a la mediana (5°, 95° percentil).

4. Betamiméticos orales, atosiban, teofilina, terbutalina, nitroglicerina, hexoprenalina, sulfato de magnesio oral, progesterona, espasmolíticos, con agregado de monotioglicerol y diazepam en el grupo de placebo.

desenlaces. No se incluyeron mujeres cuyo feto hubiera muerto después de las 13 semanas de gestación. El estudio MACS recibió la aprobación ética de la University of Toronto, el Mount Sinai Hospital y todas las instituciones que colaboraron.

Procedimiento y resultados

La aleatorización se realizó mediante un servicio telefónico disponible las 24 h, después de registrarse la elegibilidad y la información de base de las pacientes. Se asignó un número de estudio que correspondía a una caja de medicación para el estudio en el centro participante. El estudio se estratificó por edad gestacional y por centro. Las mujeres asignadas aleatoriamente al grupo de corticosteroides prenatales recibieron dos dosis de 12 mg de betametasona, una combinación de 6 mg de betametasona sodio fosfato y 6 mg de betametasona sodio acetato (Celestone, Schering-Plough Corporation, Madison, Nueva Jersey, EE. UU.), por vía intramuscular, con 24 h de diferencia. Las mujeres asignadas aleatoriamente al grupo de placebo recibieron inyecciones intramusculares de aspecto similar que contenían una concentración diluida de monoestearato de aluminio (Eminent Services Corporation, Frederick, Maryland, EE. UU.). Esta sustancia se usa como relleno en varias preparaciones farmacéuticas y es inerte.

Novcientas una mujeres (96%) del grupo de tratamiento y 875 (95%) del grupo de placebo fueron evaluadas por ultrasonido dentro de los 21 días previos a la aleatorización, 20 (2%) pacientes del grupo de tratamiento y 27 (3%) del grupo de placebo fueron evaluadas con este método más de 21 días antes de la aleatorización, y 10 (1%) pacientes del grupo de tratamiento y 14 (2%) del grupo de placebo recibieron una ecografía después de la aleatorización.

Las mujeres que seguían presentando un riesgo elevado de parto prematuro después de la primera dosis de medicación del estudio (tras su inclusión en el estudio y después de la primera dosis de betametasona o placebo) recibieron dos dosis de 12 mg de betametasona o placebo, con 24 h de diferencia, cada 14 días hasta las 33 semanas de gestación o hasta el parto, lo que ocurriera antes. Para las pacientes con rotura prematura de membrana, la recomendación para los investigadores fue discontinuar la medicación del estudio a las 32 semanas de gestación. Ni las pacientes ni los profesionales conocían el tratamiento aplicado.

Se solicitó a las mujeres que completaran un cuestionario estructurado 3 meses después del parto a fin de evaluar la incidencia de la depresión postparto y otros efectos secundarios en la madre.

El **resultado principal** fue la mortalidad pe-

rinatal o neonatal, o la morbilidad neonatal. La mortalidad perinatal o neonatal se definió como muerte fetal o neonatal durante los primeros 28 días de vida o antes del alta hospitalaria, lo que ocurriera después.

La **morbilidad neonatal** clínicamente significativa se definió como la presencia de una o varias de las siguientes situaciones: (i) síndrome de dificultad respiratoria grave, es decir, con necesidad de ventilación asistida mediante tubo endotraqueal y suplemento de oxígeno dentro de las primeras 24 h de vida y durante 24 h o más, además de una imagen compatible con síndrome de dificultad respiratoria, o administración de surfactante en las primeras 2-24 h de vida; (ii) displasia broncopulmonar, es decir, con necesidad de oxígeno a una edad postmenstrual de 36 semanas completas e imagen compatible con displasia broncopulmonar; (iii) hemorragia intraventricular de grado III o IV, diagnosticada por ecografía craneal según la clasificación de Papile y colegas;¹⁷ (iv) leucomalacia periventricular quística, es decir, cambios quísticos periventriculares en la materia blanca, excluidos los quistes subependimales y del plexo coroideo, diagnosticado por ecografía craneal; (v) enterocolitis necrotizante, ya sea perforación del intestino, neumatos intestinal, o aire en la vena porta, diagnosticado por imágenes o durante la intervención quirúrgica.¹⁸

Para los neonatos con un peso al nacer inferior a 1.500 g, se sugirió a los centros participantes que realizaran al menos dos ecografías craneales antes del alta hospitalaria a fin de detectar señales de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular quística.

Otros factores observados en el neonato fueron el peso, la talla y la circunferencia cefálica al nacer, y la presencia de infección neonatal, retinopatía de la prematuridad, internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales, uso de ventilación con intubación y ductus arterioso permeable con necesidad de tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica.

La infección neonatal se definió como la presencia de un signo clínico de infección y una o varias de las siguientes situaciones: cultivo positivo de sangre o líquido cefalorraquídeo, tinción de Gram positiva del líquido cefalorraquídeo, o resultados de radiografía de tórax compatibles con neumonía.

Los resultados observados en la **madre** fueron: a) corioamnionitis clínica, definida como una temperatura igual o superior a 38 °C antes del parto, y uno o varios de los siguientes indicadores: taquicardia materna (120 latidos por minuto [lpm] o más), recuento de glóbulos blancos igual o superior a 20.000 μ l, taquicardia fetal (> 160 lpm), sensibilidad uterina

o líquido amniótico con mal olor; y b) infección materna después del parto, definida como la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas: endometritis (temperatura materna postparto igual o superior a 38 °C y fondo uterino sensible sin otra fuente de infección), neumonía (temperatura materna igual o superior a 38 °C y señales de neumonía en el análisis radiográfico), infección o apertura de la herida, pielonefritis (temperatura materna igual o superior a 38 °C, urocultivo positivo y sensibilidad en el ángulo costovertebral) o sepsis materna (temperatura igual o superior a 38 °C y hemocultivo positivo).

Se obtuvo información sobre la administración de fármacos y las intervenciones concurrentes (*Tabla 2*). Una vez asignadas de forma aleatoria las primeras 600 participantes, se enviaron muestras aleatorias de la medicación del estudio a un sitio de simulación para su evaluación. El fármaco del estudio fue analizado para garantizar que los números del estudio correspondientes al placebo y a la betametasona fueran correctos. En total, se evaluaron 160 vías, y la distribución de números de estudio asignados correspondía con la medicación del estudio real en el 100% de los casos.

Análisis estadístico

Calculamos que, con una muestra de 1.900 mujeres (950 por grupo), existiría una probabilidad del 80% de observarse una diferencia significativa entre los dos grupos con un error tipo I de 0,05 en un ensayo de dos colas, si el uso de múltiples tandas de corticosteroides prenatales redujera el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria de 12% a 8%.

Realizamos un análisis interino de todos los datos de las primeras 800 pacientes incluidas en el estudio una vez obtenidos los datos completos. Presentamos los resultados a un cuerpo independiente de control de seguridad de datos. La regla de interrupción a priori fue la detección de una tasa superior del resultado primario en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo, con un error de tipo I de 0,002 en un ensayo de una cola.

El análisis final de los datos sobre el resultado se basó en la intención de tratar. Usamos un modelo de regresión logística, con un efecto aleatorio para los embarazos múltiples a fin de ajustar la variación de la observación durante el embarazo, para estimar los *odd ratio* (OR) ajustados y medir el IC de 95% para la comparación de los dos grupos en relación con los resultados primarios y de otros tipos. La relevancia para el resultado primario fue de $p < 0,05$, y para los otros resultados de $p < 0,01$.

Analizamos las interacciones entre el grupo de

Tabla 2. Tratamientos y resultados maternos

	Corticosteroides prenatales (N=935)	Placebo (N=918)	Valor p
Número de tandas de fármaco del estudio (1)			
0	5 (< 1%)	5 (< 1%)	
1	385 (41%)	365 (40%)	
2	305 (33%)	273 (30%)	
3	150 (16%)	169 (18%)	
4	90 (10%)	104 (11%)	
Cumplimiento total con el fármaco del estudio (2)	747 (80%)	722 (79%)	
Cumplimiento parcial con el fármaco del estudio	181 (19%)	189 (21%)	
Incumplimiento con el fármaco del estudio, fármaco incorrecto o no suministrado	7 (< 1%)	6 (< 1%)	
Edad gestacional al momento del nacimiento (semanas)	34,5 (3,6)	34,9 (3,6)	
Edad gestacional al momento del nacimiento (3)			
< 28 semanas	39 (4%)	27 (3%)	
28-32 semanas	280 (30%)	254 (28%)	
33-36 semanas	338 (36%)	319 (35%)	
≥ 37 semanas	278 (30%)	318 (35%)	
Momento del parto tras la exposición repetida al fármaco del estudio (4)			
< 48 horas	92 (10%)	91 (10%)	
48 horas a < 7 días	153 (16%)	131 (14%)	
≥ 7 días	685 (73%)	689 (75%)	
Empeoramiento de diabetes preexistente o presentación de diabetes después de la aleatorización (4)	32 (3%)	28 (3%)	
Pacientes tratadas con insulina	15 (47%)	11 (39%)	
Empeoramiento de hipertensión preexistente o presentación de hipertensión después de la aleatorización (4)	90 (10%)	79 (9%)	
Mujeres tratadas con fármacos antihipertensivos	73 (81%)	62 (78%)	
Suministro de tocolíticos después de la aleatorización	323 (35%)	339 (37%)	
Betamiméticos (iv)	168 (52%)	172 (51%)	
MgSO ₄ (iv)	71 (22%)	79 (23%)	
Indometacina (po o pr)	27 (8%)	32 (9%)	
Bloqueador del canal de calcio (po)	133 (41%)	136 (40%)	
Otros (5)	101 (31%)	108 (32%)	
Administración de corticosteroides, además del fármaco del estudio, después de la aleatorización (4)	13 (1%)	8 (< 1%)	
Betametasona	9 (69%)	5 (63%)	
Dexametasona	2 (15%)	3 (38%)	
Prednisona	2 (15%)	0	
Motivos para la administración de corticosteroides, además del fármaco del estudio, después de la aleatorización	13 (1%)	8 (< 1%)	
Error del personal	3 (23%)	2 (25%)	
Decisión clínica	4 (31%)	4 (50%)	
Indicación médica materna (6)	4 (31%)	2 (25%)	
Desconocido	2 (15%)	0	
Antibióticos después de la aleatorización y antes del parto, o durante éste	505 (54%)	503 (55%)	
Antes del trabajo de parto	251 (50%)	247 (49%)	
Durante el trabajo de parto o en el momento del parto	375 (74%)	363 (72%)	
Duración de la ruptura de membranas (h) (7)	0,6 (0;1009,3)	0,8 (0;1069)	
Corioamnionitis clínica (4)	22 (2%)	20 (2%)	0,80
Método de parto			
Parto vaginal	396 (42%)	415 (45%)	
Cesárea	537 (57%)	501 (55%)	
Desconocido	2 (< 1%)	2 (< 1%)	
Antibióticos después del parto (4)	276 (30%)	255 (28%)	

Infección materna después del parto	34 (4%)	25 (3%)	0,26
Endometritis	21 (62%)	9 (36%)	
Neumonía	3 (9%)	2 (8%)	
Pielonefritis	4 (12%)	4 (16%)	
Sepsis	4 (12%)	4 (16%)	
Infección que provoca la apertura de la herida	7 (21%)	10 (40%)	
Complicaciones maternas graves antes del alta (4) (8)	29 (3%)	20 (2%)	
Permanencia en el hospital después del parto (h) (7)	78,8 (25,8;236,1)	76,8 (25,4;260)	

Los datos son valores n (%) o medios (SD), excepto que se indique lo contrario. iv=intravenoso. po= oral. pr= rectal.

- Número desconocido para dos pacientes del grupo de placebo.
- Se desconoce el cumplimiento para una paciente del grupo de placebo.
- En caso de embarazo múltiple, se tomó en cuenta la edad gestacional más temprana al momento del parto.
- Faltan uno o dos valores de este grupo; los porcentajes se calcularon a partir de los datos disponibles.
- Betamiméticos orales, atosiban, teofilina, terbutalina, nitroglicerina, betamiméticos (vía no especificada), hexoprenalina, sulfato de magnesio oral, espasmolíticos, diazepam, con agregado de metildopa y progesterona en el grupo de tratamiento. Algunas pacientes recibieron más de un fármaco tocolítico.
- Entre las indicaciones médicas para la madre se incluyeron: paresia del nervio facial (n= 1), tratamiento por alergias (n= 1), colitis (n= 1) y crisis asmática (n= 1) en el grupo de tratamiento; y paresia del nervio facial (n= 1) y tratamiento por alergias (n= 1) en el grupo de placebo.
- Los datos corresponden a la mediana (5°, 95° percentil).
- Las siguientes situaciones se consideraron complicaciones maternas graves: hemorragia postparto, placenta acreta o histerectomía (n= 15); hipertensión o hemólisis inducida por el embarazo; concentración elevada de enzimas hepáticas, bajo recuento plaquetario y preeclampsia (n= 5); suceso tromboembólico y vascular (n= 4); dolor de cabeza espinal (n= 1); mastectomía (n= 1); cardiomiopatía (n= 1); esponja olvidada (n= 1); pancreatitis (n= 1) en el grupo de tratamiento; hemorragia postparto, placenta acreta o histerectomía (n= 10); hipertensión o hemólisis inducida por el embarazo, concentración elevada de enzimas hepáticas, bajo recuento plaquetario y preeclampsia (n= 1); suceso tromboembólico y vascular (n= 1); shock anafiláctico (n= 1); obstrucción uretral (n= 1); shock tóxico (n= 1); hematoma vesical (n= 1); lesión vesical (n= 1); síndrome nefrótico (n= 1); depresión postparto o violencia doméstica (n= 1); placenta percreta o muerte (n= 1) en el grupo de placebo.

tratamiento y las variables de base seleccionadas para el resultado primario. Si bien no se planificó con anterioridad, se calculó la tasa del resultado primario para los dos grupos en los subgrupos de neonatos nacidos a las 32 semanas de gestación o antes, y para aquellos nacidos dentro de los 7 días posteriores a la administración repetida del fármaco del estudio.

Realizamos el primer subanálisis porque los estudios anteriores sugerían que el uso de varias tandas de corticosteroides prenatales podría representar un beneficio para los neonatos nacidos antes de las 32 semanas de gestación, y el segundo subanálisis fue hecho para comparar los resultados del estudio MACS con los estudios publicados previamente sobre la administración de dosis semanales de corticosteroides prenatales.⁶⁻⁸

Papel de la agencia de financiamiento

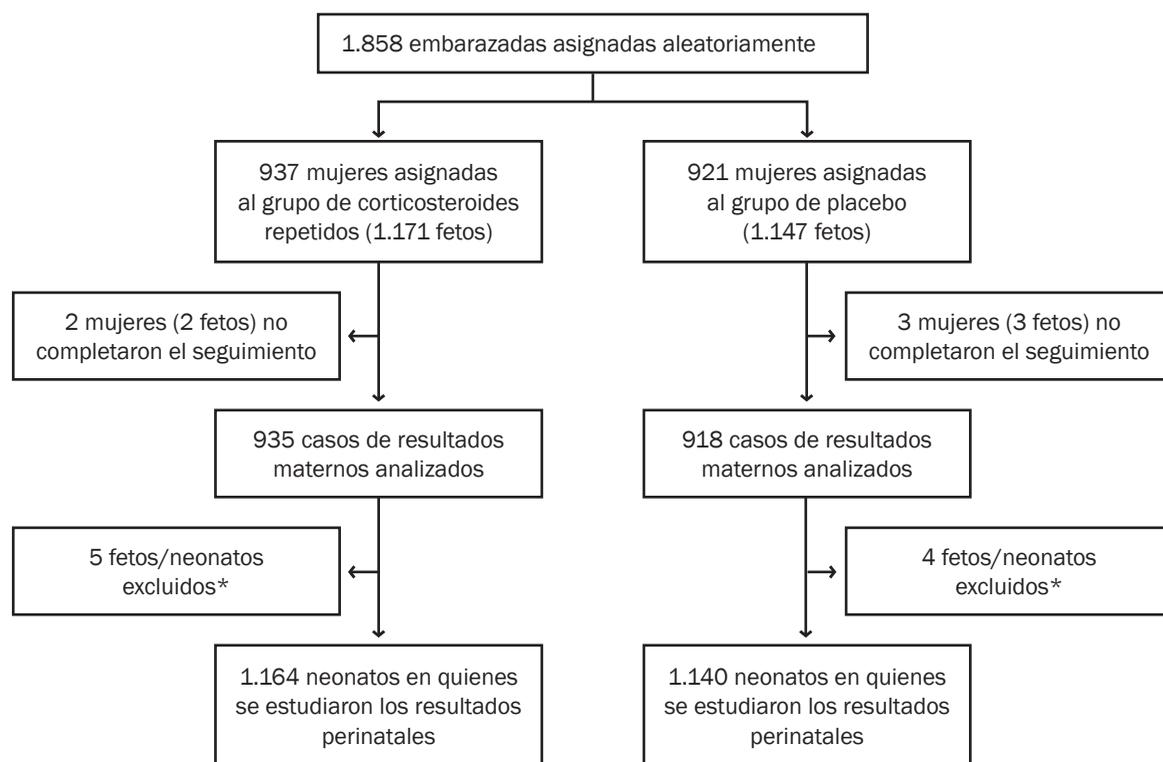
El estudio MACS fue financiado por el Instituto Canadiense de Investigación sobre Salud (Canadian Institutes of Health Research, CIHR). El CIHR no participó del diseño, la administración, la recopilación de datos, el análisis ni la interpretación de los datos. El CIHR no participó en la escritura del manuscrito ni en la decisión de enviarlo para su publicación. Todos los autores tuvieron acceso

total a los datos. KEM tuvo la responsabilidad final por la decisión de enviar el artículo para su publicación.

Resultados

El *Gráfico 1* muestra el perfil del estudio. Se asignaron aleatoriamente ocho mujeres (cinco del grupo de corticosteroides prenatales y tres del grupo de placebo), entre las cuales al menos un feto de una gestación múltiple murió dentro del útero después de 13 semanas, pero antes de la aleatorización. Los fetos nacidos con vida fruto de estos embarazos fueron excluidos del análisis (cinco del grupo de corticosteroides prenatales y cuatro del grupo de placebo). Después del análisis por intención de tratar, se obtuvieron datos de las ocho mujeres, que fueron incluidos en el análisis. En la *Tabla 1* se muestran las características de base de las mujeres incluidas en el estudio. La aleatorización comenzó el 9 de abril de 2001 y finalizó el 31 de agosto de 2006. Los países con una tasa de mortalidad perinatal de 10/1.000 o menos, fueron Canadá, Chile, Dinamarca, Alemania, Hungría, Israel, Holanda, Polonia, España, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos. Los países con una tasa de mortalidad perinatal de 10–20/1.000 fueron Argentina, Brasil y Perú, y los países con una tasa

Gráfico1. Perfil del estudio



* Muertes fetales en los embarazos múltiples que ocurrieron antes de la aleatorización.

de mortalidad perinatal superior a 20/1.000 fueron Bolivia, China, Colombia, Jordania y Rusia.¹⁹

El fármaco del estudio se administró según el protocolo. Mil cuatrocientas sesenta y nueve mujeres cumplieron totalmente con el régimen farmacológico del estudio. El cumplimiento parcial se definió como la administración de la primera dosis del fármaco del estudio durante menos de 14 días o más de 21 días después del tratamiento inicial (n= 31 en el grupo de tratamiento y n= 36 en el grupo de placebo), la administración de una o varias dosis del fármaco del estudio con menos de 14 días de diferencia (n= 28 en el grupo de tratamiento y n=17 en el grupo de placebo), la administración de una o varias dosis del fármaco del estudio con más de 14 días de diferencia (n= 67 en el grupo de tratamiento y n= 70 en el grupo de placebo), la interrupción del fármaco del estudio más de 14 días antes del parto o antes de las 33 semanas de edad gestacional (en mujeres con membranas intactas) o antes de las 32 semanas (en mujeres con rotura prematura de membranas), lo que ocurriera primero, por solicitud de la paciente o del médico o por otros motivos.

Entre estos motivos se incluyen la falta de asistencia de la paciente al hospital o un error de cálculo en la fecha de la dosis siguiente, en el grupo de corticosteroides prenatales, y la falta de asistencia de las pacientes al hospital, un error de cálculo en la fecha de la dosis siguiente, erupción o infección vaginal, en el grupo de placebo (n= 72 en el grupo de tratamiento y n= 78 en el grupo de placebo). Trescientas setenta cumplieron parcialmente. La falta de cumplimiento se definió como la administración del fármaco incorrecto (n= 2 en el grupo de tratamiento y n= 1 en el grupo de placebo) o la falta de administración del fármaco del estudio (n= 5 en el grupo de tratamiento y n= 5 en el grupo de placebo). Trece mujeres no cumplieron con los requisitos. De las mujeres que discontinuaron el fármaco del estudio antes de lo indicado, 110 (73%) lo hicieron después de las 31 semanas de gestación, mientras que las 40 (27%) restantes lo hicieron antes de las 31 semanas de gestación. El tratamiento de una paciente del grupo de corticosteroides prenatales fue revelado por solicitud del médico tratante. Sin embargo, la paciente completó

Tabla 3. Resultados primarios y otros resultados

	Corticosteroides prenatales	Placebo	Diferencia media (IC 95%)	Valor p
Número total de neonatos	1.164	1.140		
Resultado primario compuesto (1) (2)	150 (13%)	143 (13%)	1,04 (0,77 a 1,39)	0,83
Embarazo simple	88/737 (12%)	83/726 (11%)		
Embarazo múltiple	62/427 (15%)	60/414 (15%)		
Muerte fetal o neonatal ≤ 28 días después del nacimiento o antes del alta, lo que ocurriera después	43 (4%)	40 (4%)	1,08 (0,67 a 1,66)	0,82
Cantidad de neonatos sobrevivientes (3)	1121	1100		
SDR grave	87 (8%)	77 (7%)	1,14 (0,80 a 1,58)	0,51
DBP	19 (2%)	11 (1%)	1,50 (0,68 a 2,95)	0,37
HIV (grado III o IV)	6 (< 1%)	9 (<1%)	0,92 (0,37 a 1,88)	0,68
LPV quística	9 (< 1%)	10 (<1%)	1,07 (0,41 a 2,33)	0,95
ECN	10 (< 1%)	12 (1%)	1,03 (0,38 a 2,29)	0,87
Número total de neonatos	1.164	1.140		
Masculino	616 (53%)	598 (53%)		
Femenino (4)	546 (47%)	540 (48%)		
Peso al nacer (g)	2216 (28,3)	2330 (28,7)	-113,1 (37,3) (-187 a -41,17)	0,0026
Talla al nacer (cm)	44,5 (0,2)	45,4 (0,2)	-0,9 (0,25) (-1,34 a -0,37)	<0,001
Circunferencia cefálica media (cm)	31,1 (0,1)	31,7 (0,1)	-0,6 (0,15) (-0,90 a -0,32)	<0,001
Peso al nacer menor que el 10° percentil para la edad gestacional ²⁰ (4)	196 (17%)	158 (14%)		
Peso al nacer menor que el 3 ^{er} percentil para la edad gestacional ²⁰ (4)	64 (6%)	59 (5%)		
Cantidad de neonatos sobrevivientes (2)	1121	1100		
pH en sangre del cordón < 7 (4) (5)	3 (<1%)	4 (<1%)		
Puntaje de Apgar <7 a 5 min. del parto (6)	40 (4%)	49 (5%)		
Principal anomalía potencialmente mortal (4)	10 (<1%)	8 (<1%)		
Ductus arterioso permeable	1 (<1%)	-		
Defecto septal atrial	1 (<1%)	-		
Ventrículo derecho hipoplásico	1 (<1%)	-		
Esclerosis tuberosa	1 (<1%)	-		
Deformación de calvaria	1 (<1%)	-		
Agénesis del riñón derecho	1 (<1%)	-		
Deformación de vasos pulmonares	1 (<1%)	-		
Hernia diafragmática	1 (<1%)	-		
Trisomía 21	1 (<1%)	2 (<1%)		
Infección congénita por citomegalovirus	1 (<1%)	-		
Labio leporino y paladar hendido	-	1 (<1%)		
Tetralogía de Fallot	-	1 (<1%)		
Anomalía cardíaca congénita (ventrículo izquierdo hipoplásico)	-	1 (<1%)		
Transposición de vasos principales	-	1 (<1%)		
Riñón poliquístico	-	1 (<1%)		
Obstrucción del tracto urinario inferior	-	1 (<1%)		
Aplicación de oxígeno suplementario después de la resucitación inicial	410 (37%)	427 (39%)		
Duración del oxígeno suplementario (h)	57,6 (1,5; 1696,2)	68,1 (2,1; 1091)		
Intubación y ventilación mediante tubo endotraqueal	175 (16%)	204 (19%)	0,84 (0,63 a 1,09)	0,19
Duración de ventilación endotraqueal (h) (7) (8)	68,3 (5,0; 1123,8)	48,4 (3,5; 624,3)		
Otro soporte ventilatorio sin intubación	274 (24%)	291 (27%)		
Duración de otro soporte de ventilación (h) (7) (8)	57,6 (1,1; 1117,0)	68,3 (40; 995,8)		
Administración de surfactante	122 (11%)	141 (13%)		
Cualquier asistencia ventilatoria	449 (40%)	495 (45%)	0,96 (0,76 a 1,20)	0,71

Administración de corticosteroides postnatales al neonato	15 (1%)	8 (<1%)		
Infección neonatal (9)	105 (9%)	91 (8%)	1,23 (0,88 a 1,67)	0,24
Sepsis	67 (64%)	46 (51%)		
Meningitis	7 (7%)	2 (2%)		
Neumonía	45 (43%)	55 (60%)		
Convulsiones antes del alta	8 (<1%)	10 (<1%)		
Ductus arterioso permeable que requiere tratamiento	44 (4%)	42 (4%)	1,24 (0,74 a 1,98)	0,46
Tratamiento con indometacina	37 (84%)	28 (67%)		
Tratamiento con ligadura	8 (18%)	12 (29%)		
Otro tratamiento	6 (14%)	6 (14%)		
Retinopatía de prematuridad (10)	46 (4%)	34 (3%)	1,04 (0,55 a 1,81)	0,99
Internación en unidad de cuidado intensivo neonatal	465 (42%)	464 (42%)	1,03 (0,85 a 1,24)	0,80
Duración de la internación en la unidad intensiva neonatal (h) (7)	192 (24,0; 1392,0)	192 (24,0; 1200,0)		

Los datos son valores n (%) o medios (SE), excepto que se indique lo contrario. SDR= síndrome de dificultad respiratoria. DBP= displasia broncopulmonar. HIV= hemorragia intraventricular. LPV= leucomalacia periventricular. ECN= enterocolitis necrosante.

- Una o varias de las siguientes condiciones: mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria grave, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (grado III o IV), leucomalacia periventricular quística y enterocolitis necrosante.
- No existieron interacciones significativas entre el resultado primario y la edad gestacional en el momento de la aleatorización ($p= 0,34$), la rotura de membranas antes del trabajo de parto pretérmino ($p= 0,97$) o el tipo de embarazo (simple o múltiple, $p= 0,76$).
- Se consideró que los neonatos sobrevivientes eran aquellos con vida a los 28 días o al momento del alta hospitalaria, lo que ocurriera después.
- Faltan unos pocos valores de esta variable; los porcentajes fueron calculados a partir de los datos disponibles.
- No se obtuvieron valores sobre los gases en la sangre umbilical de 411 (37%) pacientes en el grupo de CP y 403 (37%) en el grupo de placebo, o estos valores fueron desconocidos.
- Se desconocen los datos para 13 (1%) pacientes en el grupo de CP y 14 (1%) en el grupo de placebo.
- La duración se definió como el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y su interrupción.
- Los datos corresponden a la mediana (5°, 95° percentil).
- Se consideró como infección neonatal la sepsis (cultivo sanguíneo positivo), la meningitis (tinción de Gram o cultivo del líquido cefalorraquídeo positivo) o la neumonía (confirmada mediante radiografía).
- 773 (69%) casos del grupo de CP y 821 (75%) del grupo de placebo no fueron informados o se desconocen porque no se realizó un examen oftalmológico.

el estudio y se obtuvieron los datos sobre ella y sobre su hijo. La edad gestacional fue confirmada por ecografía en la mayoría de las participantes del estudio (96% y 95% en los grupos de tratamiento y de placebo, respectivamente).

Durante el estudio, se informaron ocho sucesos adversos graves, dos en el grupo de tratamiento (neonato con una infección por virus sincisial en una mujer con diabetes [$n= 1$] e internación en la unidad de cuidados intensivos del neonato de una madre con preeclampsia [$n= 1$]) y seis en el grupo de placebo (pérdida temporal de conciencia de la madre [$n= 1$], infección por *Escherichia coli* en la madre y el neonato, seguida por muerte neonatal [$n= 1$], trombocitopenia neonatal [$n= 1$], hemorragia subaracnoidea neonatal [$n= 1$], parálisis de Bell materna [$n= 1$] y aspiración pulmonar neonatal y muerte neonatal [$n= 1$]).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y de placebo ($p= 0,83$) (Tabla 3) respecto del resultado primario compuesto

de mortalidad perinatal o neonatal, síndrome de dificultad respiratoria grave, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (grado III o IV), leucomalacia periventricular o enterocolitis necrosante.

Para el resultado primario, se evaluaron las interacciones entre el grupo de tratamiento y la edad gestacional al momento de la aleatorización, la rotura prematura de membranas y los embarazos simples en comparación con los múltiples. No se identificaron interacciones significativas, lo que permite sugerir que el riesgo de resultados primarios era similar en los grupos de tratamiento y de placebo.

En el momento del nacimiento, los neonatos que habían recibido varias dosis de corticosteroides prenatales pesaron menos que quienes recibieron placebo ($p= 0,0026$), tenían una talla menor ($p< 0,001$) y presentaron una circunferencia cefálica menor ($p< 0,001$) (Tabla 3). Los resultados respiratorios neonatales y de otros tipos eran comparables entre los dos grupos (Tabla 3).

Los índices correspondientes al resultado

primario compuesto y los componentes fueron similares en los dos grupos para los neonatos nacidos antes de las 32 semanas y para los nacidos dentro de los 7 días de la administración repetida del fármaco del estudio (Tabla 4).

Discusión

En el estudio MACS, después de una dosis inicial de corticosteroides prenatales, los neonatos de mujeres que recibieron varias dosis de tratamiento cada 14 días presentaron un riesgo de morbilidad y una mortalidad similares a las presentadas por los neonatos de las mujeres que recibieron placebo.

Estas observaciones difieren de las presentadas en el estudio australiano ACTORDS,⁷ en el que las mujeres que recibieron dosis semanales de tratamiento presentaron mayores beneficios neonatales a corto plazo que las que recibieron placebo.

En el estudio MACS, la falta de mejoría en la morbilidad respiratoria podría deberse al efecto re-

ductor de los corticosteroides prenatales sobre los neumocitos fetales pulmonares de tipo II después de 7 días. Esta hipótesis es respaldada por datos de laboratorio que permiten sugerir que la inducción de surfactante en el pulmón fetal es reversible.^{4,21}

Sin embargo, no observamos beneficios para el uso de varias dosis en neonatos nacidos dentro de los 7 días posteriores a la exposición repetida al fármaco del estudio, por lo que nuestros datos no permiten respaldar esta hipótesis. Por lo tanto, no podemos establecer con seguridad el motivo por el que los resultados del estudio MACS fueron diferentes de los del estudio ACTORDS.

En el estudio MACS, los neonatos expuestos a varias dosis de corticosteroides prenatales cada 14 días presentaron un peso al nacer significativamente menor que los del grupo de placebo. El peso promedio era de 113 g, o menos, con una talla 0,9 cm menor y una circunferencia cefálica 0,6 cm inferior. Estas observaciones resultan preocupantes y coinciden con las obtenidas en estudios controlados

Tabla 4: Resultado neonatal primario en nacimientos antes de las 32 semanas de gestación y dentro de los 7 días de la administración repetida del fármaco del estudio

	Corticosteroides prenatales	Placebo
Número de nacimientos < 32 semanas de edad gestacional	321	282
Muerte o morbilidad neonatal grave: resultado primario compuesto (1)	131 (41%)	110 (39%)
Muerte fetal o neonatal ≤ 28 días después del nacimiento o antes del alta, lo que ocurriera después	37 (12%)	33 (12%)
Número de nacimientos con sobrevida (2) < 32 semanas de edad gestacional	284	249
SDR grave	79 (28%)	57 (23%)
DBP	19 (7%)	10 (4%)
HIV (grado III o IV)	5 (2%)	7 (3%)
LPV quística	6 (2%)	9 (4%)
ECN	8 (3%)	9 (4%)
Número de nacimientos < 7 días después de la última exposición al fármaco del estudio	333	290
Muerte o morbilidad neonatal grave: resultado primario compuesto (1)	97 (29%)	84 (29%)
Muerte fetal o neonatal ≤ 28 días después del nacimiento o antes del alta, lo que ocurriera después	25 (8%)	28 (10%)
Número de neonatos sobrevivientes (2) nacidos < 7 días después de la última exposición al fármaco del estudio	308	262
SDR grave	57 (19%)	43 (16%)
DBP	16 (5%)	9 (3%)
HIV (grado III o IV)	5 (2%)	5 (2%)
LPV quística	6 (2%)	6 (2%)
ECN	7 (2%)	6 (2%)

Los datos son n (%). CP= corticosteroides prenatales. SDR= síndrome de dificultad respiratoria. DBP= displasia broncopulmonar. HIV= hemorragia intraventricular. LPV= leucomalacia periventricular. ECN= enterocolitis necrosante.

- Una o varias de las siguientes condiciones: mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria grave, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (grado III o IV), leucomalacia periventricular quística y enterocolitis necrosante.
- Se consideró que los neonatos sobrevivientes eran aquellos con vida a los 28 días o al momento del alta hospitalaria, lo que ocurriera después.

aleatorios de dosis semanales de corticosteroides prenatales.

En el estudio NICHD⁸, se observó que una mayor cantidad de neonatos del grupo de tratamiento, en comparación con el grupo de placebo, tenía un peso al nacer por debajo del 10^o percentil (24% y 15%, $p=0,02$), y que la mediana del peso al nacer para los neonatos expuestos a cuatro o más pulsos de corticosteroides prenatales fue significativamente menor en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo (2.400 g y 2.561 g, $p=0,01$). En el estudio ACTORDS,⁷ los valores Z medios (SD) para el peso (-0,40 [1,05] corticosteroides prenatales y -0,27 [1,14] placebo, $p=0,04$) y la circunferencia cefálica (-0,30 [1,22] corticosteroides prenatales y -0,14 [1,28] placebo, $p=0,03$) al nacer fueron menores en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo.

El menor efecto sobre el crecimiento fetal en el estudio ACTORDS puede explicarse porque las mujeres de este estudio recibieron un tratamiento más reducido que las participantes de otros estudios. Si bien la mayoría de las mujeres de los estudios ACTORDS y MACS recibieron solamente uno o dos pulsos (66% para ACTORDS y 72% para MACS), en el estudio NICHD, 63% de las mujeres recibieron cuatro pulsos o más. Una dosis de corticosteroides prenatales en el estudio ACTORDS estuvo compuesta por una única dosis de betametasona en cada dosificación, mientras que en los otros estudios (Guinn, NICHD y MACS) una dosis estuvo compuesta por dos dosis de betametasona con 24 h de diferencia.^{6,8}

La relevancia clínica de la reducción en el tamaño fetal debido a la administración de varios pulsos de corticosteroides prenatales aún no es clara. Por lo tanto, es de importancia el seguimiento a largo plazo de estos neonatos. Se realizó el seguimiento de los niños del estudio NICHD hasta los 2-3 años de edad. No se encontraron diferencias entre las mediciones físicas y neurocognitivas de los dos grupos, pero se observó un riesgo levemente superior de parálisis cerebral en quienes estuvieron expuestos a pulsos semanales de tratamiento (6 [3%] y 1 [$<1\%$] placebo).²²

En el estudio ACTORDS, la tasa de sobrevivencia sin discapacidades importantes fue similar en los grupos de tratamiento y de placebo a los 2 años de edad. Sin embargo, los niños expuestos a pulsos semanales de corticosteroides prenatales ($n=31$) eran más propensos a necesitar una evaluación por algún déficit de atención que los del grupo de control ($n=17$; $p=0,04$).²³ Estos resultados son preocupantes, y debe tenerse precaución al usar pulsos semanales de corticosteroides prenatales.

Se siguen realizando evaluaciones de seguimiento a los 18 y 24 meses para los niños participantes del estudio MACS, y a los 5 años para los niños incluidos en los estudios MACS y ACTORDS.

Tal como se observó en los otros estudios, 32% de las mujeres del estudio MACS dieron a luz a término. Sus neonatos no necesitaron corticosteroides prenatales para la maduración pulmonar y, por lo tanto, pueden haber sido afectados negativamente por la medicación del estudio. Asimismo, estuvieron expuestos a más pulsos de tratamiento, ya que estuvieron más tiempo en el útero que los neonatos prematuros. La cantidad media de dosis del fármaco fue de 2,2 para los neonatos nacidos a término y de 1,8 para los nacidos antes de las 37 semanas de gestación. En general, las dosis múltiples de corticosteroides prenatales cada 14 días estuvieron asociadas con un crecimiento en útero reducido y sin beneficios neonatales, en comparación con la administración de un pulso de corticosteroides prenatales. Por lo tanto, en mujeres con un riesgo elevado de parto prematuro después de recibir un pulso inicial de corticosteroides prenatales, no se recomienda usar varias dosis cada 14 días.

Contribuciones

KEM, MEH, ARW, SAH, AO, SGM, SS, EA, SR, KA y BAA participaron en el diseño, la resolución de problemas metodológicos, la implementación, la realización, el control, el análisis y la interpretación del estudio, y escribieron, observaron y aprobaron la versión final del manuscrito. ENK participó en los debates originales sobre el desarrollo y el diseño del estudio MACS, fue parte de las reuniones del comité directivo y estuvo involucrada en las evaluaciones de los resultados a 2 años en los niños reclutados en el hospital Mount Sinai. M-FD participó de la implementación y el reclutamiento en centros canadienses, y vio y aprobó la versión final del manuscrito. PG participó como miembro del comité directivo del estudio MACS y colaboró en la resolución de problemas metodológicos y de implementación. AG participó del diseño y la supervisión del estudio MACS, la interpretación de los resultados y la revisión y los comentarios sobre los borradores durante la escritura del manuscrito, y vio y aprobó la versión final del manuscrito. SKL participó en la interpretación de datos y la revisión del artículo, y vio y aprobó la versión final del manuscrito.

Grupo de colaboración de MACS

Comité directivo: K E Murphy, K Amankwah, B A Armson, El Asztalos, M-F Delisle, A Gafni, P Guselle, M E Hannah, S A Hewson, E N Kelly, S K Lee, S G

Matthews, A Ohlsson, S Ross, J Rovet, S Saigal, R Sananes, I Schmid, A R Willan.

Colaboradores: *Argentina:* L Kwiatkowski, M Tortorella (Hospital Fiorito, Avellaneda); M S Bertin, J L Castaldi, C Deguer, M Klun, C Besegato (Hospital Penna, Bahía Blanca); G Izbizky, M C Vaneri, C A Fustinana, L Otano (Hospital Italiano, Buenos Aires); M S F Palermo, E Javier Murua, D Montes Valera, H Sampietro, A Monaco (Hospital Posadas, Buenos Aires); R Savransky, A Dunaiewsky (Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires); M N Basualdo, E Andina, I Di Marco (Hospital Sardá, Buenos Aires); M Rivero, M C Feu, S Garcia (Hospital Ángela Iglesia de Llano, Corrientes); J D Aguirre, E M Morales, L E Ayala, M T De Sagastizabal, G Abreo (Hospital JR Vidal, Corrientes); A Uranga (Hospital Italiano de La Plata, La Plata); R de Lourdes Martin (Hospital LC Lagomaggiore, Mendoza); C Arias (Hospital JM Cullen, Santa Fe); R Abalos Gorostiaga, M Curioni, J Alvarado (Hospital Ramon Carrillo, Santiago del Estero); *Bolivia:* C Fuchtner, D Mostajo Flores (Instituto de Salud Reproductiva/UDIME, Santa Cruz); *Brasil:* D M Tonoli Tessari, J M Madi, D R Soares de Lorenzi, M do Carmo Mattana, C Brunstein (Hospital Geral, Caxias do Sul); A Trapani Jr (UFSC, Florianópolis); L Schmaltz, G Ribero de Souza, M E de Assis, I A Melo Melgaco (Hospital Materno Infantil, Goiania); R A Moreira de Sa, R Guerios Bornia (Maternidade Escola da UFRJ, Rio de Janeiro); *Canadá:* N N Demianczuk, E Penttinen (Royal Alexandra Hospital, Edmonton); K Butt, K Hay, V Sandwich (Dr Everett Chalmers Regional Hospital, Fredericton); B A Armson, M Vincer, V Allen, C Fanning (IWK Health Centre, Halifax); R Kulkarni, J Laplante (North Bay General Hospital, North Bay); G D Carson, S Williams, S Holfeld (Regina General Hospital, Regina); F Olatunbosun, S Dalton, A Henry, J Haughian (Royal University Hospital, Saskatoon); J-M Moutquin, D Blouin, S Kocsis Bard (CHUS Fleurimont, Sherbrooke); K Murphy, A Ohlsson, E Kelly, A Jordan, J Shapiro (Mount Sinai Hospital, Toronto); E Asztalos, J Barrett, H Cohen, L Andrews, H Owen (Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto); M-Fr Delisle, V Popovska, S Soanes (Children's and Women's Health Centre of BC, Vancouver); M E Helewa, D Kenny-Lodewyks (St Boniface General Hospital, Winnipeg); *Chile:* R Gomez, K Silva (Hospital Dr. Sotero del Rio, Puente Alto); J Figueroa Poblete, P Ferrand (Hospital Clínico San Borja Arriaran, Santiago); C Belmar, C Vera (Universidad Católica, Santiago); *China:* Q F Su, W Gu, Z W Liu (Peace Maternity, Shanghai); *Colombia:* M Marrugo Flores, C Malabet Santoro (Universidad del Norte, Barranquilla); E I Ortiz, J

Torres, A Rodriguez (CEMIYA, Cali); *Dinamarca:* L Hvidman, A Mouritzen, J Vikre-Jørgensen (Aarhus University Hospital, Aarhus); *Alemania:* H Hopp, A Nonnenmacher, U Braig (CUB-Benjamin Franklin, Berlin); C Berg, G Bizjak, U Gembruch, V Schwarzer (Bonn University, Bonn); U B Hoyme, H-J Bittrich, B Oletzky, J Schneider (Helios Klinikum, Erfurt); B Hollwitz, K Oehler, F Dressler (MHH Hannover, Hannover); A Kubilay Ertan, J Hentschel, A Mack, W Schmidt (University of Saarland, Department Of obstetrics and gynecology, Homburg/Saar); R Faber, H Stepan (Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig); M Kuhnert, S Stiller (University Hospital Geissen and Marburg, Marburg); B Kuschel, K T M Schneider, A Zimmermann (TU Munchen, Munich); M Krause, H Gre, N Terzioglu (Klinikum Nurnberg Sud, Nurnberg); B Seelbach-Goebel, A Falkert (St Hedwig Hospital, Regensburg); K Mueller, H Voss (Dr Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden); *Hungría:* T Major, K Zod, T Bartha, P Bea, J Zsadyi (University of Debrecen, Debrecen); *Israel:* Z Nachum, M Peniakov (HaEmek Medical Centre, Afula); M Hallak, A Harlev (Soroka Medical Centre, Beer Sheva); L Harel, B Chayen, S Siev (Ma'ayney HaYeshua Medical Centre, Bnei Brak); I Samberg, L Wolff (Bnai Zion Medical Centre, Haifa); O Sadan, A Elyassi, C Baider, D Kohelet, A Golan (Edith Wolfson Medical Centre, Holon); D Mankuta, B Bar-Oz, D Combs (Hadassah Medical Centre-Ein Kerem, Jerusalem); D J D Rosen, H Y Kaneti, T Tzachi, J Zausmer (Meir Medical Centre, Kfar-Saba); M Maman, T Perri, S Taitelboum (Rabin Medical Centre, Petach Tikva); M Simchen, G Shalev (Sheba Medical Centre, Ramat-Gan); M Goldinfeld, O Levine (Poriya Government Hospital, Tiberias); *Jordania:* M Y El-Zibdeh, L T Al-Faris, H A Ayyash (Islamic Hospital, Amman); *Perú:* P Saona Ugarte (Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima); *Polonia:* K Preis, I Domzalska-Popadiuk, M Swiatkowska-Freund, I Janczewska (Medical University of Gdansk, Gdansk); J Wilczynski, M Krekora, M Kesiak, E Gulczynska (Polish Mothers Memorial Hospital Research, Lodz); M Ropacka, Ma Madejczyk, J Rozycka, G H Breborowicz, M Szymankiewicz (University School of Medical Sciences, Poznan); *Rusia:* N Borzova, L V Posiseeva (Research Institute, Ivanovo); Z Khodjaeva, E Vikhlyaeva (Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow); *España:* M Palacio, D Salvia, Fr Botet, M Massanes, M Lopez (Hospital Clinic-University of Barcelona, Barcelona); *Suiza:* I Hösli, W Holzgreve, C A Voekt (University Women's Hospital, Basel); F Belhia, P Hohlfeld, E Prince-dit-Clottu (CHU Vaudois, Lausanne); E Beinder, U von Mandach, J-C Fauchere (University Hospital, Zu-

rich); *Holanda*: F JME Roumen, M Pieters (Atrium Medical Centre, Heerlen); F Smits (Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht); *Reino Unido*: I I Bolaji, P Adiotomre (Diana, Princess of Wales Hospital, Grimsby); H Al-TaHER, H Barnes (The Queen Elizabeth Hospital, King's Lynn); R Abdul-Kadir, C Chi, V Van Someren (Royal Free Hospital, London); *Estados Unidos*: S Dexter, R Samelson, M J Horgan, C Valentini (Albany Medical Center, Albany); S Pardani, M Bebbington, C Chazotte (Montefiore Medical Center, Bronx); S Kilpatrick, Je L Drahos (University of Illinois Medical Center at Chicago, Chicago); L Saldana, Be Mount, B Warner, K Wedig (Bethesda North Hospital and Good Samaritan Hospital, Cincinnati); A Lysikiewicz (Winthrop-University Hospital, Mineola); F Bsat, J Fleming, A Lee, D Hoffman (Baystate Health System, Springfield).

Cuerpo de supervisión de seguridad de datos: M Bracken, P Crowley, Al Donner, L Duley, J Tyson.

Declaración sobre conflictos de intereses

Declaramos que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los participantes del estudio MACS; a Caroline Crowther y Ron Wapner por su colaboración y apoyo; a los miembros de nuestro cuerpo de supervisión de seguridad de datos por su asistencia; y a todo el personal de la Unidad de Investigación de Salud Materna, Infantil y Reproductiva, en Toronto, por su dedicación y arduo trabajo. MACS fue financiado por una beca del Canadian Institutes for Health Research (número de beca MCT 38.142). El centro de coordinación de datos fue financiado por becas de Sunnybrook Health Sciences Centre, Women's College Hospital y el Departamento de Obstetricia y Ginecología de University of Toronto. La betametasona y el placebo fueron adquiridos de Schering-Plough Corporation (Madison, Nueva Jersey, EE. UU.) y Eminent Services Corporation (Gaithersburg, Maryland, EE. UU.), respectivamente.

Referencias

1. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
2. 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.

3. Taesch HW, Brown E, Torday JS, Nielsen HC. Magnitude and duration of lung response to dexamethasone in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:452-55.
4. Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW, Gonzales J. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:599-607.
5. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians: a survey of clinical practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:1-7.
6. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-87.
7. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, for ACTORDS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-19.
8. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633-42.
9. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003935.
10. Kapoor A, Petropoulos S, Matthews SG. Fetal programming of the hypothalamic pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev* 2008;57:586-95.
11. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:588-95.
12. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:843-49.
13. Peltoniemi OM, Kari A, Tammela O, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007;119:290-98.
14. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive glucocorticoid exposure reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:880-85.
15. Quinlivan JA, Archer MA, Dunlop SA, Evans SF, Beazley LD, Newnham JP. Fetal growth retardation, particularly within lymphoid organs, following repeated maternal injections of betamethasone in sheep. *J Obstet Gynecol Res* 1998;24:173-82.
16. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001146.
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 grams. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
18. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.

19. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality country, regional and global estimates. WHO, Geneva 2000; http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf (accessed March 1, 2007).
20. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
21. Brown ER, Nielsen H, Torday JS, Tauesch HW. Reversible induction of surfactant production in fetal lambs treated with glucocorticoids. *Pediatr Res* 1979;13:491.
22. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190-98.
23. Crowther CA, Doyle L, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357:1179-89.

"La felicidad no es hacer lo que uno quiere, sino querer lo que uno hace."

Jean Paul Sartre

LA DIÁSPORA DE TALENTOS

En la Antigüedad, ser condenado al exilio era el mayor de los castigos. Pero 2.500 años más tarde, son muchos los que optan por dejar su país de origen. Y lo hacen por necesidad, en busca de mejores condiciones de vida o de desarrollo de su profesión.

Por la selección que ejercen los países de destino, entre ellos se cuentan algunos de los más destacados científicos, ingenieros, técnicos y profesionales que posee una sociedad. La *crème de la crème*. “Es algo así como cultivar frutos y regalar los mejores”, comenta el doctor Enrique Oteiza, que desde hace cuatro décadas investiga sobre las migraciones argentinas.

No es fácil estimar la cantidad exacta de argentinos en el exterior. “Cuando comenzó el período democrático se manejaban las cifras más fantásticas”, recuerda Oteiza. En 1984, junto con Alfredo Lattes y Rodolfo Bertonecello, Oteiza respondió a ese desafío. El resultado se publicó en el Centro Editor de América Latina con el título de *Dinámica migratoria argentina, 1955-1984: democratización y retorno de expatriados*. Por tres métodos distintos, los científicos hicieron la primera estimación confiable: en ese momento había entre 500.000 y 600.000 argentinos dispersos en el exterior; hoy esa cifra superaría el millón.

Para Oteiza, entre el 5 y el 10% de la diáspora corresponde a personal altamente calificado. El

Programa Raíces, la red de vinculación con científicos argentinos residentes en el exterior tiene 4.500 integrantes (el 32% en Europa, el 25% en América del Norte, el 38% en América latina, el 2% en Oceanía y Asia, el 0,04% en África, el 0,08% en América Central, y en otros países el 1%) y estima que hay 6.000 en total, aunque no son datos oficiales. Otro trabajo, de Mario Albornoz, Ernesto Fernández Polcuch y Claudio Alfaraz, coincide en que habría entre 5.000 y 7.000 investigadores que residen permanentemente en el exterior. De las carreras científicas y tecnológicas de universidades locales egresan anualmente unos 3.000 graduados.

¿Por qué emigran los científicos? A primera vista parece que es por dinero. Pero hay otras causas, si cabe, más decisivas, como la posibilidad de investigar con la infraestructura necesaria o la valoración que reciben en los países centrales. “Aunque tuve que exiliarme dos veces, siempre volví a poner el hombro –dice Oteiza–. Sin embargo, me da mucha rabia que aquí a los científicos se los reconozca cuando son valorados afuera. Después decimos “qué geniales somos los argentinos”. Cuando se los reconozca primero acá voy a pensar que somos una sociedad que puede retener a su gente más valiosa.”

Nora Bär

La Nación, noviembre de 2008