

Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal (Fetal ventricular function changes after betamethasone administration for fetal lung maturity)

Keibis Jiménez-Castillejo¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Duly Torres- Cepeda¹, Yolimar Navarro- Briceño¹, Joel Santos-Bolívar¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central Dr. "Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 24 de Julio de 2015

Aceptado: 26 de Noviembre de 2015

Publicación online: 5 de Diciembre de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue demostrar los cambios de la función ventricular fetal producida por la administración de betametasona en dosis para maduración pulmonar fetal. Se realizó una investigación con un diseño tipo cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Pe-Natal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". A las pacientes seleccionadas se les administró betametasona intramuscular (12 mg) por dos días consecutivos. Se analizaron función ventricular diastólica y sistólica fetal mediante Doppler pulsado. Las mediciones se realizaron en tres ocasiones: (A) antes de la administración de la primera dosis; (B) 24 horas después de la segunda inyección; y (c) siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona. Se observaron modificaciones significativas en los parámetros de la función diastólica ventricular fetal en la segunda medición ($p < 0,05$). Durante la tercera medición se encontró que la mayoría de estos parámetros no mostraban diferencias significativas comparados con los valores iniciales ($p = ns$). Con respecto a la función sistólica fetal, en la segunda medición se observó modificaciones significativas de todos los parámetros comparados con la primera ($p < 0,05$), pero estas modificaciones no se encontraron en la mayoría de los parámetros en la tercera medición ($p = ns$). Se concluye que la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas, pero transitorias, en la función ventricular cardiaca fetal.

Palabras clave (español)

Betametasona, maduración pulmonar fetal, función ventricular, feto, corazón.

Abstract (english)

The objective of research was to demonstrate changes of fetal ventricular function produced by betamethasone use in dosage for fetal lung maturity. A quasi-experimental type design was done with an intentional non-probabilistic sample of 106 patients who assisted to High Risk Antenatal Consult at Hospital Central "Dr. Urquinaona". Once patients were selected, two intramuscular injections of betamethasone (12 mg) were administered for two consecutive days. Fetal diastolic and systolic ventricular functions were analyzed by pulsed Doppler. Measurements were done in three occasions: (A) before administration of first dose; (B) 24 hours after second and last injection and (C) seven days later of last dose of betamethasone. There were observed significant modifications in fetal diastolic ventricular function in second measurement ($p < 0.05$). During third measurement there were found that most of parameters did not show significant differences compared with initial values ($p = ns$). In relation to fetal systolic function, in there was observed in second measurement significant modifications of all parameters compared with the first one ($p < 0.05$), but these modifications there were not found in most of parameters in third measurement ($p = ns$). It is concluded that betamethasone use for induction of fetal lung maturity produced significant, but transient, modifications in fetal ventricular cardiac function.

Keywords (english)

Betametasona, lung maturation, ventricular function, fetus, heart.

Introducción

El tratamiento con corticosteroides prenatal es una de las medidas mejores documentadas y más efectivas en la medicina perinatal (1). El régimen de tratamiento recomendado con betametasona consiste en dos dosis de 12 mg administrado por vía intramuscular con 24 horas de diferencia. Diferentes estudios han documentado una mejoría en los recién nacidos pretérminos de madres tratadas antes del nacimiento con corticosteroides al disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y retinopatía de la prematuridad (2,3). El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos recomienda la administración de corticosteroides prenatales en todas las pacientes con riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación (4). Sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos neurológicos, como disminución de la circunferencia cefálica al nacer y retraso del desarrollo psicomotor, particularmente en aquellos que han recibido múltiples dosis de corticosteroides prenatales (5).

Además, se han reportado algunos efectos adversos cardíacos (aumento del grosor del septo interventricular y de la pared posterior del ventrículo y disminución del llenado del ventrículo izquierdo) del tratamiento postnatal. Existe poca información sobre estudios prospectivos que investiguen los efectos de la administración de corticosteroides prenatales sobre la función ventricular en los recién nacidos (6,7) y se desconoce los efectos sobre el feto. El objetivo de la investigación fue demostrar los cambios de la función ventricular fetal producida por la administración de betametasona en dosis para maduración pulmonar fetal.

Materiales y métodos

La investigación de este estudio fue explicativa, prospectiva y longitudinal con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la consulta prenatal de alto riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

Selección de pacientes: Se incluyeron embarazadas entre 18 y 40 años de edad, con embarazos de 24 a 34 semanas de gestación y embarazos de alto riesgo que ameritaron la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal. Se excluyeron las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, amenaza de parto pretérmino, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyeron a las pacientes con fetos diagnosticados con alteraciones fenotípicas mayores y/o cualquier tipo de cardiopatía estructural y aquellas que recibieron cualquier otro medicamento diferente a la vitaminoterapia y aquellas que se negaron a participar en la investigación.

A todas las gestantes seleccionadas por los investigadores se les explicó el estudio y luego de su consentimiento, se les realizó la historia clínica integral, tomando en cuenta la anamnesis (fecha de la última regla, paridad, edad gestacional), examen físico (peso, talla, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial y otros hallazgos) y evaluación eco cardiográfica fetal. Una vez seleccionadas las pacientes se le administraron inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos.

Evaluación de la función ventricular diastólica y sistólica fetal: Se utilizó un sistema de ultrasonido digital ALOKA® SSD-6500 (Tokio, Japón) con ecografía de dos dimensiones, Doppler de onda pulsado y escáner de imágenes Doppler tisulares. La evaluación fue realizada a través de la pared abdominal con un transductor de 3,5 – 5,0 MHz. Todas las evaluaciones se realizaron en ausencia de movimientos respiratorios fetales. Las imágenes se obtuvieron por visión sagital del tórax fetal con visión de 4 cámaras del corazón fetal, los volúmenes fueron colocados en posición lateral a cada uno de los elementos valorados. El haz ultrasónico del Doppler se

alineara en forma paralela o en un ángulo $< 60^\circ$ de cada pared miocárdica.

Las mediciones de los ventrículos se realizaron a través de las válvulas tricúspide, mitral, pulmonar y aórtica. Para realizarlas la ventana Doppler se redujo a un tamaño mínimo (1 milímetro) y se colocó en el centro de cada válvula o cercano a las puntas de esta en diástole para poder detectar los movimientos de la válvula. Para las mediciones de la arteria pulmonar y la aorta el haz de sonido se colocó más allá de la válvula. Los "clics" de las válvulas fueron evidentes en el flujo Doppler y ayudaron a definir la apertura y cierre de las válvulas. El transductor de ultrasonido fue colocado para que el sonido fuese tan paralelo con la dirección del flujo sanguíneo como fuera posible y siempre menos de 30° . Para las mediciones de la velocidad los parámetros del equipo fueron corregidos por el ángulo de insonación si este no estaba verdaderamente paralelo.

La determinación para evaluar las imágenes Doppler tisulares se limitó y coordinó con la figura cardíaca fetal completa. Los datos de la válvula mitral y tricúspide se establecieron por la repetición de la frecuencia de pulso desde 1,5 a 5,0 Khz y una tasa de reproducción de 100 a 2000 / segundo de por lo menos 3 segundos dependiendo de la frecuencia cardíaca fetal. Todos los datos fueron almacenados digitalmente para un análisis posterior usando la aplicación Pyramid 3.1® (Maryland, EE.UU). Este software permite determinar y mostrar en forma simultánea las diferentes velocidades y periodos de las diferentes localizaciones.

El llenado ventricular se estimó en ambos ventrículos al evaluar el llenado ventricular temprano y el llenado ventricular tardío para poder establecer la Integral llenado ventricular. La primera fase temprana de flujo pasivo se consideró cuando el corazón se relaja en diástole y el llenado ventricular tardío producto del llenado activo por la contracción de la aurícula. La duración de la función diastólica y la relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole fueron medidas desde el momento de cierre a la apertura de las válvulas. Los movimientos de las válvulas aurículo-ventriculares en el trazado Doppler se usaron como marcas para calcular relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole, tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano y tiempo de contracción iso-volumétrico. Para evaluar la función sistólica ventricular se midieron la Integral tiempo velocidad, velocidad del pico de flujo y tiempo aceleración-eycción del flujo sistólico de la arteria pulmonar y la aorta fetal.

Análisis estadístico: Los datos se expresaron como valores absolutos y relativos, y otros como media aritmética \pm desviación estándar y son presentados en tablas. Se utilizará la prueba de ANOVA con post-test de Dunnet tomando como control los valores iniciales. Se consideró $p < 0,05$ como nivel de confiabilidad estadística.

Resultados

Se incluyeron 106 pacientes que fueron sometidas a inyecciones de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. La edad promedio de las pacientes fue de $22,6 \pm 5,1$ años y la edad gestacional al momento del tratamiento fue de $31,8 \pm 3,0$ semanas.

En la tabla 1 se muestran los valores de los diferentes parámetros de la función ventricular fetal. Se observó un aumento significativo en el llenado ventricular temprano en ambos ventrículos en la segunda medición ($2,94 \pm 0,30$ cm/seg para el ventrículo derecho y $2,71 \pm 0,39$ cm/seg para el ventrículo izquierdo) comparado con los valores iniciales ($2,21 \pm 0,24$ cm/seg para el ventrículo derecho y $2,19 \pm 0,32$ cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,01$). En la tercera medición también se observaron aumentos significativos en los valores promedio comparado con los valores iniciales ($2,30 \pm 0,25$ cm/seg para el ventrículo derecho y $2,31 \pm 0,32$ cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). Al analizar el llenado ventricular tardío, se observó disminución significativa en los valores promedios en la segunda medición ($3,69 \pm 0,47$ cm/seg para el ventrículo derecho y $3,23 \pm 0,41$ cm/seg para el ventrículo izquierdo;) comparado con los valores iniciales ($3,85 \pm 0,41$ cm/seg para el ventrículo derecho y $3,03 \pm 0,35$ cm/seg para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). Los valores promedio de la tercera medición no presentaron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$). No se encontraron diferencias significativas en la segunda y tercera medición de la integral de llenado ventricular al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$).

Al analizar relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole (tabla 1), se encontró un aumento relativo en los valores promedio de ambos ventrículos en la segunda medición ($0,93 \pm 0,10$ para el ventrículo derecho y $0,75 \pm 0,05$ para el ventrículo izquierdo) comparado con los valores iniciales ($0,66 \pm 0,07$ para el ventrículo derecho y $0,73 \pm 0,05$ para el ventrículo izquierdo; $p < 0,05$). En la tercera medición

Tabla 1. Modificaciones de la función diastólica fetal posterior a la administración de betametasona.

n = 106	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)
Llenado ventricular temprano (cm/seg)			
Ventrículo derecho	2,21 +/- 0,24	2,94 +/- 0,30**	2,30 +/- 0,25*
Ventrículo izquierdo	2,19 +/- 0,32	2,71 +/- 0,39**	2,31 +/- 0,32*
Llenado ventricular tardío (cm/seg)			
Ventrículo derecho	3,85 +/- 0,41	3,69 +/- 0,47*	3,83 +/- 0,42
Ventrículo izquierdo	3,03 +/- 0,35	3,23 +/- 0,41*	3,07 +/- 0,35
Integral llenado ventricular (cm/seg)			
Ventrículo derecho	6,25 +/- 1,14	6,49 +/- 1,18	6,26 +/- 0,94
Ventrículo izquierdo	5,53 +/- 0,87	5,78 +/- 0,92	5,59 +/- 1,00
Relación flujo pasivo / contracción auricular en diástole			
Ventrículo derecho	0,66 +/- 0,07	0,93 +/- 0,10**	0,70 +/- 0,08**
Ventrículo izquierdo	0,73 +/- 0,05	0,75 +/- 0,05*	0,73 +/- 0,06
Tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano (mseg)			
Ventrículo derecho	104,40 +/- 6,12	103,26 +/- 7,59	104,74 +/- 6,52
Ventrículo izquierdo	103,42 +/- 7,02	105,97 +/- 6,29**	103,16 +/- 6,65
Tiempo de relajación iso-volumétrico (mseg)			
Ventrículo derecho	43,39 +/- 5,37	40,41 +/- 6,87**	43,43 +/- 5,49
Ventrículo izquierdo	46,82 +/- 4,80	59,15 +/- 5,51**	48,72 +/- 4,74*

* p < 0,05 comparado con los valores iniciales. ** p < 0,01 comparado con los valores iniciales.

solo se observó aumento significativo de los valores promedio de la medición en el ventrículo derecho (0,70 +/- 0,08; p < 0,01). Con relación al tiempo de desaceleración del ventrículo en el llenado temprano, se observó que en la segunda medición solo se observó un aumento significativo en los valores del ventrículo izquierdo al compararlo con los valores iniciales en la segunda medición (105,97 +/- 6,29 mseg comparado con 103,42 +/- 7,02 mseg; p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas en los dos ventrículos en la tercera medición comparado con la primera medición (p = ns). Con respecto al tiempo de relajación iso-volumétrico. Se observó disminución en el ventrículo derecho al momento de la segunda medición (40,41 +/- 6,87 mseg comparado con 43,39 +/- 5,37 mseg; p < 0,01) y aumento en el ventrículo izquierdo (59,15 +/- 5,51 mseg comparado con 46,82 +/- 4,80 mseg; p < 0,01). En la tercera medición solo se observó el aumento del valor promedio en el ventrículo izquierdo (48,72 +/- 4,74 mseg; p < 0,05).

Al analizar la función sistólica (tabla 2), se observó que el integral tiempo velocidad disminuyó significativa en los valores de la arteria pulmonar en la segunda medición (7,74 +/- 0,91 cm) y un aumento en los valores promedio en la aorta ascendente (7,22 +/- 1,03 cm) comparado con los valores iniciales (8,70 +/- 0,90 cm para la arteria pulmonar y 6,51 +/- 0,55 cm para la aorta ascendente; p < 0,01). No se observaron diferencias significativas en la tercera medición (p = ns). En cuanto a la velocidad del pico de flujo se observó disminución significativa de los valores promedio de la arteria pulmonar (61,76 +/- 5,46 cm/seg) y la aorta ascendente (49,19 +/- 5,3 cm/seg) en la segunda medición comparada con la primera medición (71,22 +/- 4,87 cm/seg para la arteria pulmonar y 51,20 +/- 5,36 para la aorta ascendente; p < 0,05). No se observaron cambios significativos en la tercera medición (p = ns). El tiempo aceleración eyección fue de 0,23 +/- 0,04 seg para la arteria pulmonar y 0,33 +/- 0,07 seg para la aorta ascendente en la segunda medición. Ambos valores mostraron ser

Tabla 2. Modificaciones de la función diastólica fetal posterior a la administración de betametasona.

	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)
Integral tiempo velocidad (cm)			
Arteria pulmonar	8,70 +/- 0,90	7,74 +/- 0,91**	8,59 +/- 0,93
Aorta ascendente	6,51 +/- 0,55	7,22 +/- 1,03**	6,69 +/- 0,84
Velocidad del pico de flujo (cm/s)			
Arteria pulmonar	71,22 +/- 4,87	61,76 +/- 5,46**	69,81 +/- 5,00
Aorta ascendente	51,20 +/- 5,36	49,19 +/- 5,3*	50,86 +/- 5,76
Tiempo aceleración eyección (seg)			
Arteria pulmonar	0,17 +/- 0,04	0,23 +/- 0,04**	0,19 +/- 0,05**
Aorta ascendente	0,30 +/- 0,06	0,33 +/- 0,07**	0,31 +/- 0,07

* p < 0,05 comparado con los valores iniciales. ** p < 0,01 comparado con los valores iniciales.

estadísticamente más elevados que los valores iniciales (0,17 +/- 0,04 seg para la arteria pulmonar y 0,30 +/- 0,06 para la aorta ascendente; p < 0,05). En la tercera medición solo la arteria pulmonar mostró diferencias significativas con los valores iniciales (0,19 +/- 0,05 seg; p < 0,05).

Discusión

En la presente investigación, se observó que durante la segunda medición luego de la administración de betametasona, la función ventricular, tanto derecha como izquierda, presentó modificaciones significativas en los parámetros evaluados. Sin embargo, la mayoría de estas modificaciones desaparecen luego de 7 días de la administración de la última dosis de betametasona. En la actualidad no se conocen datos que evalúen en forma específica los efectos de los corticosteroides sobre los parámetros de función ventricular fetal.

El miocardio fetal tiene una baja capacidad de distensibilidad y el ventrículo derecho es menos eficiente que el izquierdo. Durante la vida fetal, ambos ventrículos funcionan bombeando sangre a la circulación sistémica (8). Aproximadamente 70% del aporte sanguíneo altamente oxigenado de ventrículo izquierdo se dirige a miocardio y cerebro, mientras 90% del flujo sanguíneo derecho parcialmente oxigenada se dirige a órganos abdominales y extremidades inferiores, que luego pasa a la placenta para ser oxigenado (9). El retorno venoso tiene un patrón diferente, debido a que 70% de la sangre del ventrículo izquierdo alcanza el derecho a través de la vena cava superior - aurícula derecha y la sangre del

ventrículo derecho se dirige al foramen oval - ventrículo izquierdo, así como a la aurícula derecha - ventrículo derecho (8,9). El volumen de precarga del ventrículo derecho es producto del retorno venoso de la vena cava superior y 60% del flujo de sangre que de la vena cava inferior se dirige a la aurícula derecha - ventrículo derecho, mientras que el volumen de precarga de ventrículo izquierdo lo constituye 40% del flujo de sangre que de la vena cava inferior que se dirige por el foramen oval al ventrículo izquierdo y en un porcentaje mínimo del retorno venoso de las venas pulmonares. La presencia de los tres cortocircuitos que existen in utero: foramen oval, ductus venoso y ductus arterioso, son elementos clave en la circulación fetal (8).

El mecanismo de los efectos de los corticoides sobre el corazón y su correlación clínica aún están bajo investigación (10). En el feto de oveja, el aumento de la presión arterial al final de la gestación normal es abolido por la adrenalectomía y restaurado por la suplementación de cortisol (11), apoyando el papel clave de la secreción de los esteroides endógenos para lograr una función circulatoria normal. Los corticosteroides facilitan el cierre del ductus venoso al inhibir la actividad de la prostaglandina E2 (12). También son efectivos en el tratamiento de la hipotensión sistémica refractaria en recién nacidos pretérminos, tanto solos como en combinación con otros agentes cronotropicos o expansores de volumen (13).

Los cambios que produce la betametasona observados en esta investigación pueden deberse al aumento de la resistencia de los vasos placentarios y los cambios en la circulación cerebral que produce alteraciones del flujo de la vena umbilical con

disminución del aporte a los ventrículos, causando alteraciones de los parámetros de eyección (14). Los cambios en la resistencia de la circulación cerebral secundarios al uso de corticosteroides también producen alteraciones en la post-carga en el ventrículo izquierdo. Los parámetros ecocardiográficos de función del ventrículo derecho se afecta de forma más marcada que el izquierdo, ya que existe aumento del volumen de sangre de la cava inferior que pasa por el foramen oval junto a un incremento en la resistencia en el ductus arterioso (15). Del volumen de eyección del ventrículo derecho, 90% pasa a través del ductus arterioso a la aorta descendente, de lo cual la mitad se dirige a la circulación umbilical (16). Por lo tanto, la post-carga del ventrículo derecho depende en gran parte de la resistencia placentaria y esta es alterada por el uso de corticosteroides (14,16).

Otra posible explicación a los hallazgos de la presente investigación es la respuesta a la activación de los beta-adrenoreceptores cardiacos que se ha descrito como un efecto secundario de los corticosteroides en estudios experimentales. Los corticosteroides reduce la sensibilidad de los barorreceptores en ovejas (17), bloquea la respuesta al estrés en los niños (18) y, en las ratas, suprime en forma permanente la respuesta de las suprarrenales al estrés (19). También incrementa la actividad nerviosa simpática renal y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, por lo que se ha sugerido que estos efectos producen un incremento generalizado de la excitación simpática (18). Se ha demostrado previamente en ratas que los corticosteroides no afectan la densidad de los adrenoreceptores pero aumentan los elementos de señalización, especialmente de la adenilatociclasa (19). La presión arterial fetal, un estímulo bien conocido de la maduración miocárdica, aumenta posterior a la administración de corticosteroides exógenos, produciendo más confusión en la interpretación de los datos. En estudios en ratas y ovejas, estos inducen un aumento en el peso del corazón fetal que ha sido interpretado como hipertrofia de los cardiomiocitos sin proliferación (20).

La posibilidad de analizar la función diastólica y sistólica suministra nueva evidencia sobre estos aspectos y permite la evaluación directa de la función miocárdica en fetos normales y con patologías cardiacas. La evaluación con imágenes Doppler tisulares es menos dependiente de las condiciones de carga que los estudios con Doppler convencional y no son tan afectados por la frecuencia cardiaca fetal, además de permitir mediciones más precisas de la función diastólica (21). Dada la orientación

longitudinal de las fibras musculares del ventrículo izquierdo en las capas sub-endocárdicas y subepicárdicas (las primeras son las más susceptibles a la disminución del flujo de las arterias coronarias) por lo que se ha propuesto que este método es sensible para identificar anomalías en la función miocárdica (22-24)

Debido a que la administración de corticosteroides puede alterar la función cardiaca fetal, complicando la interpretación de los parámetros ecocardiográficos fetales habitualmente usados en la evaluación de fetos sanos, con restricción del crecimiento intrauterino u otras complicaciones del embarazo en los cuales su uso se está estudiando en la actualidad, es importante documentar los cambios que ocurre. Aparte de un pequeño estudio con 5 fetos con restricción del crecimiento intrauterino y 5 fetos controles en los cuales se encontró una mejoría en la función cardiaca transitoria después del uso de esteroides en el grupo de casos (25), se desconoce si existe alguna otra experiencia que evalué los efectos de la administración de corticosteroides sobre la función ventricular fetal.

Una de las fortalezas de la investigación fue la evaluación de la correlación inter-observador, lo cual se logró debido a que todas las evaluaciones fueron realizadas por el mismo investigador. Además, la evaluación de función ventricular del corazón fetal fue limitada por el ángulo del haz de ultrasonido y los movimientos fetales. Esta investigación se circunscribió a la estimación de las velocidades ventriculares en la visión de 4 cámaras, debido a la alta confiabilidad y reproductibilidad de los estudios ecográficos fetales.

Los estudios en modelos animales suministran información valiosa que apoya el efecto de programación de las dosis tempranas o excesivas de corticosteroides en el sistema cardiovascular fetal (26,27). La activación excesiva del sistema nervioso simpático, debido al uso indiscriminado de betametasona, puede producir arritmias, fibrilación e infartos y el aumento crónico de esta actividad puede llevar a insuficiencia cardiaca (28). Mientras que los estudios de los efectos del tratamiento prenatal con betametasona sobre los factores cardiovasculares se han enfocado sobre la presión arterial, cortisol plasmático, lípidos y sensibilidad a la insulina (29); sin embargo, la respuesta al estrés y la activación del sistema nervioso no han sido investigadas. Un punto interesante es el mecanismo por el cual la administración de betametasona produce modificaciones en los índices cardiacos evaluados en esta investigación al igual que lo hace en el

tratamiento post-natal. Los hallazgos observados en la función de los ventrículos en esta investigación son intrigantes y debe continuar investigándose.

Se concluye que los hallazgos de la presente investigación demuestran que la administración de

betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas, pero transitorias, en la función ventricular cardiaca fetal.

Referencias

1. Cavalieri RL, Cohen WR. Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 265-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006; 117: 1503-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E; e-ROP Cooperative Group. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 304-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Smrcek JM, Schwartz N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 26-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Liu J, Feng ZC, Li J, Wang Q. Antenatal dexamethasone has no adverse effects on child physical and cognitive development: a long-term cohort follow-up investigation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 2369-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Zecca E, Papacci P, Maggio L, Gallini F, Elia S, De Rosa G, Romagnoli C. Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 1075-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1996; 97: 818-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 210-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 493-503. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Yoder B, Martin H, McCurnin DC, Coalson JJ. Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *Pediatr Res.* 2002; 51: 426-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Segar JL, Van Natta T, Smith OJ. Effects of fetal ovine adrenalectomy on sympathetic and baroreflex responses at birth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283: R460-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics.* 2002; 110: e10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD003662. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Hashima JN, Rogers V, Langley SM, Ashraf M, Sahn DJ, Ohtonen P, Davis LE, Hohimer AR, Rasanen J. Fetal ventricular interactions and wall mechanics during ductus arteriosus occlusion in a sheep model. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41: 1020-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 190-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, McMillen IC, Orgeig S. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *J Pregnancy.* 2012; 2012: 839656. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Segar JL, Bedell KA, Smith OJ. Glucocorticoid modulation of cardiovascular and autonomic function in preterm lambs: role of ANG II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 280: R646-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Karamaker R, Karamaker JM, Kavelaars A, Tersteeg-Kamperman M, Baerts W, Veen S, Samsom JF, van Bel F, Heijnen CJ. Effects of neonatal dexamethasone treatment on the cardiovascular stress response of children at school age. *Pediatrics.* 2008; 122: 978-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Shoener JA, Baig R, Page KC. Prenatal exposure to dexamethasone alters hippocampal drive on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290: R1366-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Segar JL, Roghair RD, Segar EM, Bailey MC, Scholz TD, Lamb FS. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291: R481-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Adigun AA, Wrench N, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal dexamethasone treatment leads to alterations in cell signaling cascades controlling hepatic and cardiac function in adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 2010; 32: 193-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Moss TJ, Nitsos I, Harding R, Newnham JP. Differential effects of maternal and fetal betamethasone injections in late-gestation fetal sheep. *J Soc Gynecol Invest.* 2003; 10: 474-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Bahlmann F, Krummenauer F, Spahn S, Gallinat R, Kampmann C. Natriuretic peptide levels in intrauterine growth-restricted fetuses with absent and reversed end-diastolic flow of the umbilical artery in relation to ductus venosus flow velocities. *J Perinat Med.* 2011; 39: 529-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Ulbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 62-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Hodges R, Edwards A, Teoh M, Ramkrishna J, Wallace E. IUGR and betamethasone: blink and you'll miss it. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 472-475.
26. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol. 2006; 28: 126-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology. 2013; 38: 1-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Esler M. The sympathetic nervous system in hypertension: back to the future? Curr Hypertens Rep. 2015; 17: 11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. de Vries WB, Karemaker R, Mooy NF, Strengers JL, Kemperman H, Baerts W, Veen S, Visser GH, Heijnen CJ, van Bel F. Cardiovascular follow-up at school age after perinatal glucocorticoid exposure in prematurely born children: perinatal glucocorticoid therapy and cardiovascular follow-up. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162: 738-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Jiménez-Castillejo K, Reyna-Villasmil E, Torres- Cepeda D, Navarro- Briceño Y, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal. *Avan Biomed* 2015; 4: 118-25.