

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS
MENORES DE 35 SEMANAS Y SU RELACIÓN CON LA
APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017”**

Tesis presentada por el Bachiller:

Rivera Carrillo, José María

Para optar el Título Profesional de

Médico Cirujano

Asesor: Dr. Sánchez Pérez, Ronald

Arequipa - Perú

2018



Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 <http://www.ucsm.edu.pe> Apartado: 1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS

DECRETO N° 145 - FMH-2017

Visto el Borrador de Tesis titulado:

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017”

Presentado por el (la) Sr. (ta):

JOSÉ MARIA RIVERA CARRILLO

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

Arequipa, *16 de Marzo del 2018*

Dr. Dante Fuentes Fuentes
JEFE DEL DEPARTAMENTO INTERNO INFANTIL
C.M.P. 26557/R.N.E. 11707
HOSPITAL II - YANAHUARA
Arequipa

DR. DANTE MANUEL FUENTES FUENTES

Dr. José de los Ríos A.
Dr. JOSÉ DE LOS RÍOS ALVAREZ

Dr. José de los Ríos A.
PEDIATRA

CMP 13789 - RNE 8137

Dr. Agueda Muñoz del Carpio Toia
DRA. AGUEDA MUÑOZ DEL CARPIO TOIA

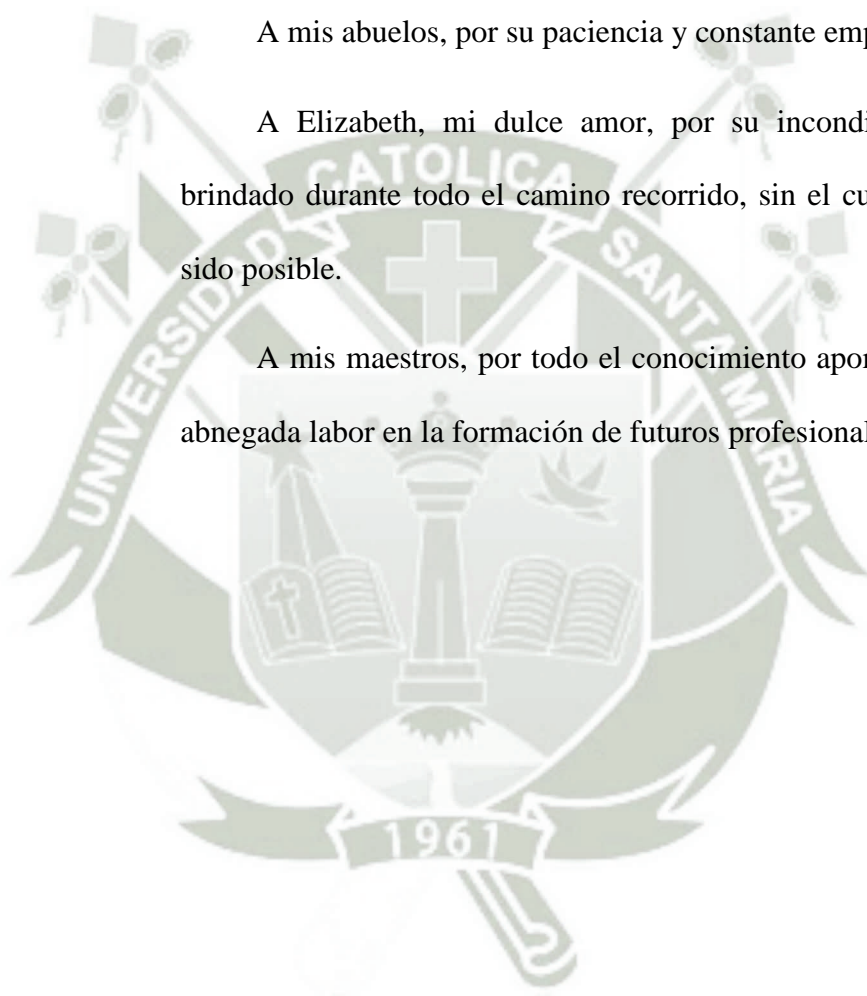
A Dios, por haberme permitido llegar a este momento de mi vida personal y carrera profesional.

A José María, Lidia y Paola, padres y hermana, que guiaron mis pasos con su experiencia y amor.

A mis abuelos, por su paciencia y constante empuje.

A Elizabeth, mi dulce amor, por su incondicional apoyo brindado durante todo el camino recorrido, sin el cual no hubiera sido posible.

A mis maestros, por todo el conocimiento aportado y por su abnegada labor en la formación de futuros profesionales.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
INTRODUCCIÓN	vi
CAPÍTULO I	1
MATERIALES Y MÉTODOS	1
CAPÍTULO II	6
RESULTADOS	6
CAPÍTULO III. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	39
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	53
Anexo 1: Ficha de recolección de datos	54
Anexo 2 Matriz de sistematización de información	56
Anexo 3 Proyecto de investigación	61

RESUMEN

Antecedentes: Los corticoides prenatales pueden mejorar la evolución postnatal en neonatos prematuros.

Objetivo: Establecer la relación entre la aplicación de corticoterapia antenatal y el desarrollo de complicaciones de los recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

Métodos: Para tal fin se revisaron los registros de niños sometidos a corticoterapia para valorar su evolución clínica. Se comparan variables mediante prueba chi cuadrado y t de Student.

Resultados: Se atendieron 66 prematuros menores de 35 semanas, y 43.94% recibió corticoterapia. Todos recibieron betametasona, en una dosis prenatal en 3.45%, con dos dosis en 89.66%, y en casos individuales se empleó tres o cuatro dosis; el momento de uso prenatal de la última dosis fue 5.74 ± 10.92 días antes del nacimiento. Entre los neonatos que recibieron corticoterapia la edad gestacional fue de 33.24 ± 1.88 semanas (rango: 26 – 35 sem) y entre los que no recibieron corticoides la edad gestacional fue de 31.70 ± 3.78 semanas (rango: 23 – 35 sem; $p < 0.05$). El 10.34% de neonatos con corticoterapia desarrolló enfermedad de membrana hialina (EMH), que se presentó en 40.54% de neonatos sin corticoides ($p < 0.05$). La displasia broncopulmonar (DBP), se presentó en 5.41% en los casos sin corticoides ($p > 0.05$); no ocurrió hemorragia intraventricular (HIV) con el uso de corticoides y se presentó en 8.11% de prematuros no tratados ($p > 0.05$), ni se presentó enterocolitis necrotizante (NEC) en los casos con corticoides y ocurrió en 5,41% de niños sin corticoides ($p > 0.05$), sin embargo, todas estas no fueron estadísticamente significativas. Cuando se empleó corticoides previamente el 3.45% de niños requirió surfactante, y en 16.22% de niños sin corticoides ($p > 0.05$). En 13.79% de niños con corticoides y en 43.24% sin corticoides se requirió ventilación mecánica ($p < 0.05$). La estancia fue de 10.79 ± 8.25 días en neonatos con corticoterapia, y de 15.82 ± 19.91 días en casos sin corticoides ($p > 0.05$). Falleció el 3.45% de niños con corticoides, y el 18.92% de neonatos sin corticoterapia, ($p > 0.05$).

Conclusiones: Una correcta administración prenatal de corticoides puede beneficiar a neonatos prematuros menores de 35 semanas.

PALABRAS CLAVE: Corticoides prenatales – prematuros – complicaciones – mortalidad.

ABSTRACT

Background: Prenatal corticosteroids can improve postnatal evolution in preterm infants.

Objective: To establish the relationship between the application of antenatal corticotherapy and the development of complications of preterm infants under 35 weeks in the Hospital Regional Honorio Delgado in 2017.

Methods: For this purpose, the records of children undergoing corticosteroid therapy were reviewed to assess their clinical evolution. Variables are compared by chi-square test and Student's t test.

Results: 66 premature infants under 35 weeks were treated, and 43.94% received corticosteroid therapy. All received betamethasone, in a prenatal dose in 3.45%, with two doses in 89.66%, and in individual cases three or four doses were used; the time of prenatal use of the last dose was 5.74 ± 10.92 days before birth. Among the infants who received corticosteroid therapy, the gestational age was 33.24 ± 1.88 weeks (range: 26 - 35 weeks) and among those who did not receive corticosteroids, the gestational age was 31.70 ± 3.78 weeks (range: 23 - 35 weeks; $p < 0.05$). The 10.34% of neonates with corticotherapy developed hyaline membrane disease (HMD), which occurred in 40.54% of neonates without corticoids ($p < 0.05$). The developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), occurred in 5.41% in cases without corticosteroids ($p > 0.05$); no intraventricular hemorrhage (HIV) occurred with the use of corticosteroids and it occurred in 8.11% of untreated preterm infants ($p > 0.05$), nor did necrotizing enterocolitis (NEC) occur in cases with corticosteroids and occurred in 5.41% of children without corticoids ($p > 0.05$), however, all of these were not statistically significant. When corticosteroids were used previously, 3.45% of children required surfactant, and in 16.22% of children without corticosteroids ($p < 0.05$). In 13.79% of children with corticosteroids and in 43.24% without corticoids, mechanical ventilation was required ($p < 0.05$). The stay was 10.79 ± 8.25 days in neonates with corticotherapy, and 15.82 ± 19.91 days in cases without corticosteroids ($p > 0.05$). 3.45% of children with corticoids died, and 18.92% of neonates without corticosteroid therapy, ($p > 0.05$).

Conclusions: A correct prenatal administration of corticosteroids can benefit preterm infants under 35 weeks.

KEYWORDS: Prenatal corticosteroids - premature - complications - mortality.

INTRODUCCIÓN

Transcurría el mes de octubre del año 1972, cuando la Revista Pediatrics publica un artículo de investigación titulado: “*A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*” [4], que fue elaborado por Liggins GC y Howie RN. Se trata de un ensayo controlado en el que se evalúa el tratamiento con glucocorticoides antenatal para prevención del síndrome de distrés respiratorio en prematuros. Se aplicó betametasona como terapia antenatal a 282 mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro o partos programados para antes de las 37 semanas de gestación, se pensaba acelerar la maduración pulmonar con lo que se esperaba disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria. Se obtuvo evidente disminución en la frecuencia de aparición del síndrome de dificultad respiratoria y en la mortalidad neonatal [4].

Se trata de la primera publicación relacionada al tema de la corticoterapia antenatal que sirvió de antecedente investigativo para múltiples estudios posteriores. Y a partir del cual se pudo establecer a la terapia antenatal como procedimiento de rutina en madres con amenazas de parto pretérmino.

En el Hospital General Honorio Delgado se aplica como protocolo la corticoterapia antenatal a todas las madres gestantes con amenaza de parto pretérmino y cuya edad gestacional sea menor a 34 semanas, o con patologías que puedan adelantar el término de la gestación.

Los beneficios de la terapia con corticoides antenatales está establecida ampliamente en la literatura. Además, es evidente la gran afluencia de pacientes prematuros en UCIN y las complicaciones relacionadas a la prematuridad, principalmente respiratorias. Sin embargo, no se tiene un registro claro sobre la aplicación de corticoterapia antenatal en estos recién nacidos en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa.

Luego de realizar el estudio hemos encontrado que menos de la mitad de recién nacidos prematuros recibe corticoterapia antenatal. A pesar de la existencia de un protocolo de administración y nueva evidencia científica que indican su uso en diversas situaciones. Esto debido a factores intervinientes, como aquellas gestantes que ingresaron al hospital en situaciones de emergencia y que culminaron el embarazo en menos de 24 horas. Además, limitados por la falta de actualización de dichas guías clínicas a las que se

apega el Hospital Regional Honorio Delgado, en temas como la edad gestacional a la que se debe aplicar la corticoterapia y el tiempo comprendido entre la última dosis de corticoide y el nacimiento.

Se demuestra que la aparición de complicaciones en neonatos prematuros menores de 35 semanas está asociada a la no aplicación de corticoterapia. En este estudio se demuestra que la corticoterapia es un factor protector sobre el desarrollo de Enfermedad de Membrana Hialina y previene la necesidad de ventilación mecánica.

Establecer guías de manejo actualizadas, estandarizadas y basadas en la evidencia puede mejorar el pronóstico de los recién nacidos productos de madres con parto prematuro. Pues la evidencia de sus beneficios es amplia y significativa.





1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la observación documentaria.

Instrumentos: El instrumento utilizado consistió en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) que incluye los ítems mencionados en la operacionalización de variables.

Materiales:

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en el Servicio de Neonatología, Servicio de Obstetricia y Oficina de Estadística del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, se incluirán las siguientes áreas: Atención Inmediata, Recién Nacidos A, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Sala de Partos, Sala de Operaciones, Hospitalización de Obstetricia.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizó en forma histórica en el periodo comprendido entre los meses de Enero y Diciembre del año 2017.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias Clínicas Neonatales de pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa con diagnóstico de Recién Nacido Pretérmino menores de 35 semanas. Historias Clínicas Obstétricas de las progenitoras de dichos Recién Nacidos.

Población: Todas las Historias Clínicas Neonatales de pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa con diagnóstico de Recién Nacido Pretérmino menores de 35 semanas. Historias Clínicas Obstétricas de las progenitoras de dichos Recién Nacidos, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de estudio.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se abarcó a todos los integrantes de la población.

Además, los integrantes de la muestra deberán cumplir los criterios de selección.

2.4. Criterios de selección:

Criterios de Inclusión

- Pacientes del Servicio de Neonatología nacidos entre los meses de Enero y Diciembre del 2017.
- Pacientes del Servicio de Neonatología con diagnóstico de Recién Nacido Prétermino con edad gestacional por examen físico menores de 35 semanas.

Criterios de Exclusión

- Pacientes hospitalizados en Neonatología que no nacieron en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.
- Presencia de malformación fetal severa.
- Pacientes del Servicio de Neonatología cuyas madres hayan recibido terapia con corticoides sistémicos no correspondiente a corticoterapia prenatal durante el embarazo.
- Pacientes cuyas madres hayan sido diagnosticadas de corioamnionitis en su última gestación.

3. **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.

4. **Nivel de investigación:** La presente investigación se trata de un estudio Observacional, retrospectivo y longitudinal.

5. Estrategia de Recolección de datos

5.1. Organización

Solicitud dirigida a las autoridades del Hospital Regional Honorio Delgado y a los Directores y Jefes de Departamento de los Servicios de Ginecología y Obstetricia y del Servicio de Neonatología para autorización de realización de investigación haciendo uso de historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados en sus respectivos servicios durante el año 2017 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Coordinaciones internas y externas varias.

Posteriormente se ubicó las Historias Clínicas Neonatales que cumplieron con los criterios de inclusión y los criterios de exclusión y también las Historias Clínicas de sus progenitoras.

Se extrajeron los datos sobre la “Ficha de Observación y Recolección de datos”.

Una vez concluida la fase recolección de datos, éstos se organizaron para su posterior análisis e interpretación.

5.2. Validación de los instrumentos

La ficha de datos no requirió de validación por tratarse de un instrumento para recolectar información.

5.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Recolección

La recolección de datos se realizó previa autorización para la aplicación del instrumento.

b) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados de manera consecutiva y tabulados para su análisis e interpretación.

c) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

d) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

e) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

f) Plan de análisis

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas, las variables categóricas se presentan como proporciones. La comparación de variables categóricas entre grupos se realizó mediante el cálculo del chi cuadrado, y la comparación de variables numéricas mediante la prueba t de Student, considerando significativa una diferencia de $p < 0.05$. Para el análisis de datos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS v.22.0 para Windows.





**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 1

Frecuencia de uso de corticoides antenatales en los prematuros estudiados

Corticoterapia	N°	%
Con corticoterapia	29	43.94%
Sin corticoterapia	37	56.06%
Total	66	100.00%

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 1

Frecuencia de uso de corticoides antenatales en los prematuros estudiados

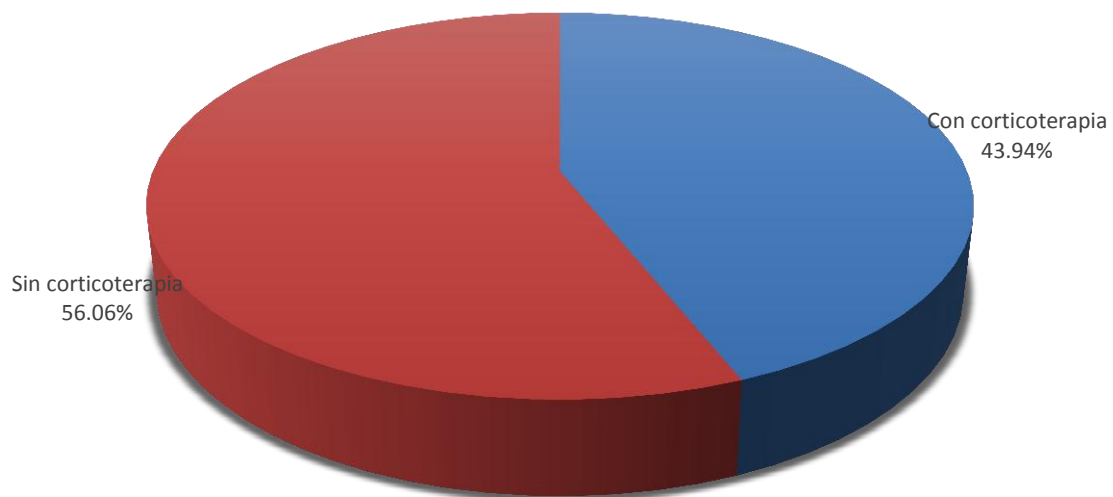


Tabla y Gráfico 1: Muestra la frecuencia de uso de corticoterapia antenatal en los neonatos prematuros menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017. Sólo el 43.94% de esta población recibió corticoterapia antenatal.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 2

Frecuencia de uso de corticoterapia según edad gestacional por ecografía

EG Ecografía	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
23-27 sem	1	3.45%	6	16.22%	7	10.61%
28-31 sem	4	13.79%	11	29.73%	15	22.73%
32-34 sem	21	72.41%	11	29.73%	32	48.48%
> 34 sem	3	10.34%	9	24.32%	12	18.18%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 12.17

G. libertad = 3

p = 0.01

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 2

Frecuencia de uso de corticoterapia según edad gestacional por ecografía

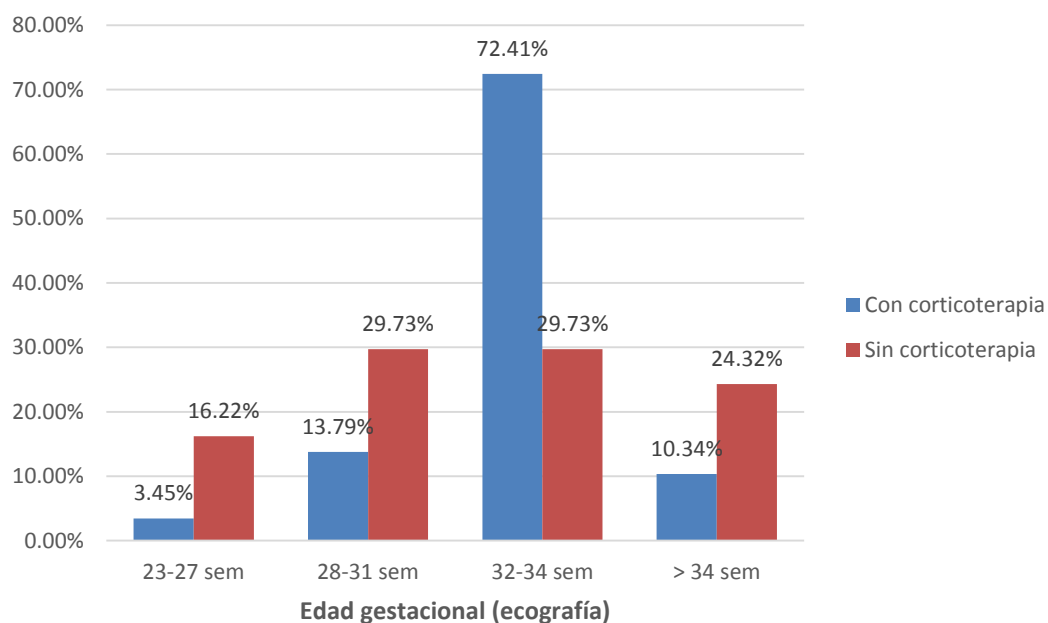


Tabla y Gráfico 2: Relaciona la aplicación de corticoterapia con la edad gestacional evaluada ecográficamente en las gestantes. Las gestantes que recibieron corticoterapia tuvieron una estimación de 32.86 ± 2.10 semanas (rango: 25 – 36 sem) y aquellas que no la recibieron fueron diagnosticadas con gestación promedio de 31.27 ± 3.98 semanas (rango: 23 – 37 sem). Ambas variables se encuentran asociadas ($p=0.001$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 3

**Frecuencia de uso de corticoterapia según edad gestacional por examen
físico**

EG Ex físico	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
23-27 sem	1	3.45%	6	16.22%	7	10.61%
28-31 sem	1	3.45%	7	18.92%	8	12.12%
32-34 sem	19	65.52%	13	35.14%	32	48.48%
> 34 sem	8	27.59%	11	29.73%	19	28.79%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 8.83

G. libertad = 3

p = 0.03

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 3

**Frecuencia de uso de corticoterapia según edad gestacional por examen
físico**

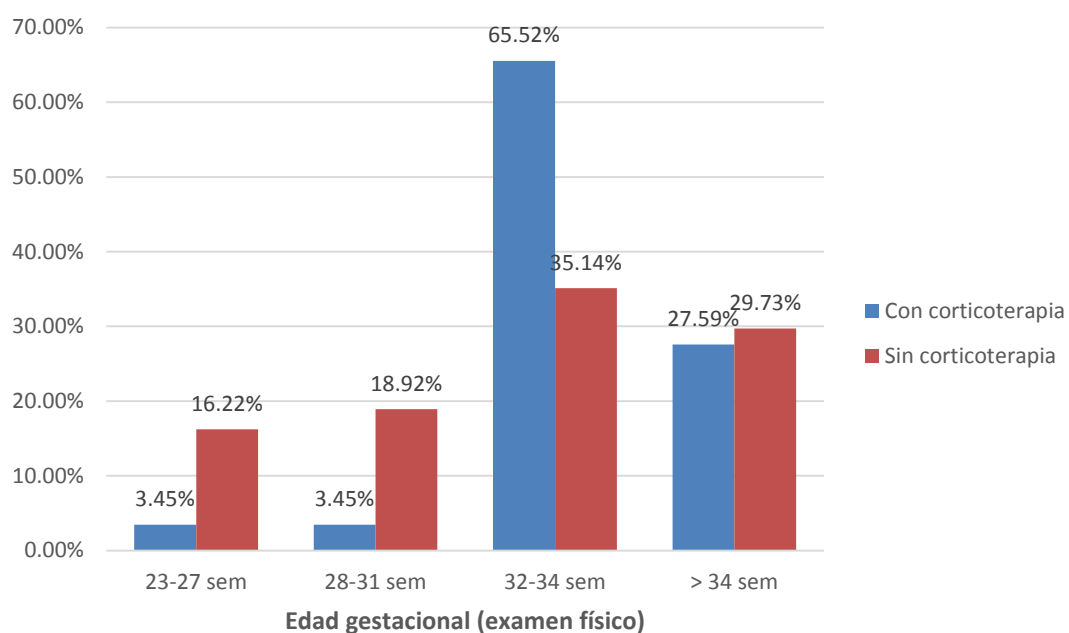


Tabla y Gráfico 3: Muestra la edad gestacional de los neonatos prematuros obtenida mediante evaluación física; entre los neonatos que recibieron corticoterapia la edad gestacional fue de 33.24 ± 1.88 semanas (rango: 26 – 35 sem) y entre los que no recibieron corticoides la edad gestacional fue de 31.70 ± 3.78 semanas (rango: 23 – 35 sem), siendo las diferencias significativas ($p < 0.05$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 4

**Características del uso de la corticoterapia en los recién nacidos
prematuros**

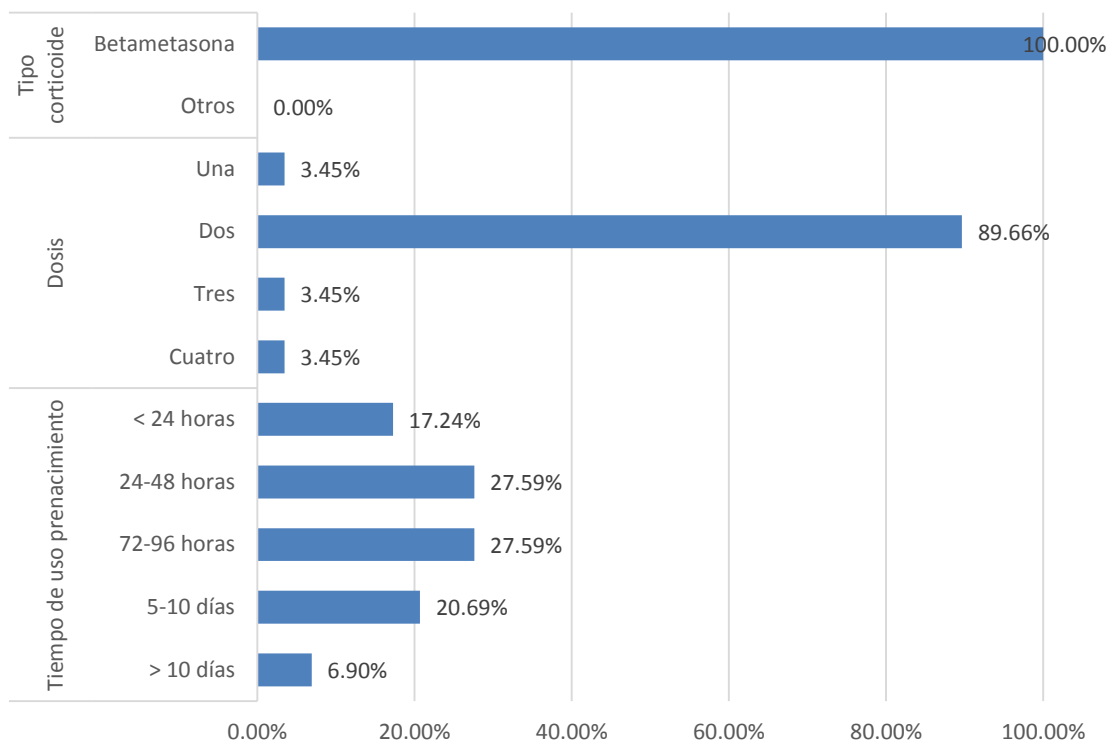
		N°	%
Tipo corticoide	Betametasona	29	100.00%
	Otros	0	0.00%
Dosis	Una	1	3.45%
	Dos	26	89.66%
	Tres	1	3.45%
	Cuatro	1	3.45%
Tiempo de uso prenacimiento	< 24 horas	5	17.24%
	24-48 horas	8	27.59%
	72-96 horas	8	27.59%
	5-10 días	6	20.69%
	> 10 días	2	6.90%
Total		29	100.00%

Tabla y Gráfico 4: Se aprecia las características del empleo de los corticoides entre los neonatos prematuros; todos los casos recibieron betametasona, en una dosis prenatal en 3.45%, con dos dosis en 89.66%, y en casos individuales se empleó tres o cuatro dosis, y se emplearon en su última dosis entre las 24 y 96 horas en 55.17% de casos; el momento de uso prenatal promedio fue 5.74 ± 10.92 días antes del nacimiento.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 4

**Características del uso de la corticoterapia en los recién nacidos
prematuros**



Duración promedio prenatal \pm D. estándar (mín – máx): 5.74 \pm 10.92 días (5 horas - 60 días)

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 5

Aparición de complicaciones según tiempo de prenacimiento

Tiempo	Total	Con complicaciones		Sin complicaciones	
		N°	%	N°	%
< 24 horas	5	1	20.00%	4	80.00%
1-7 días	18	3	16.67%	15	83.33%
> 7 días	6	2	33.33%	4	66.67%
Total	29	6	20.69%	23	79.31%

$\text{Chi}^2 = 0.76$

G. libertad = 2

p = 0.68

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 5

Aparición de complicaciones según tiempo de prenacimiento

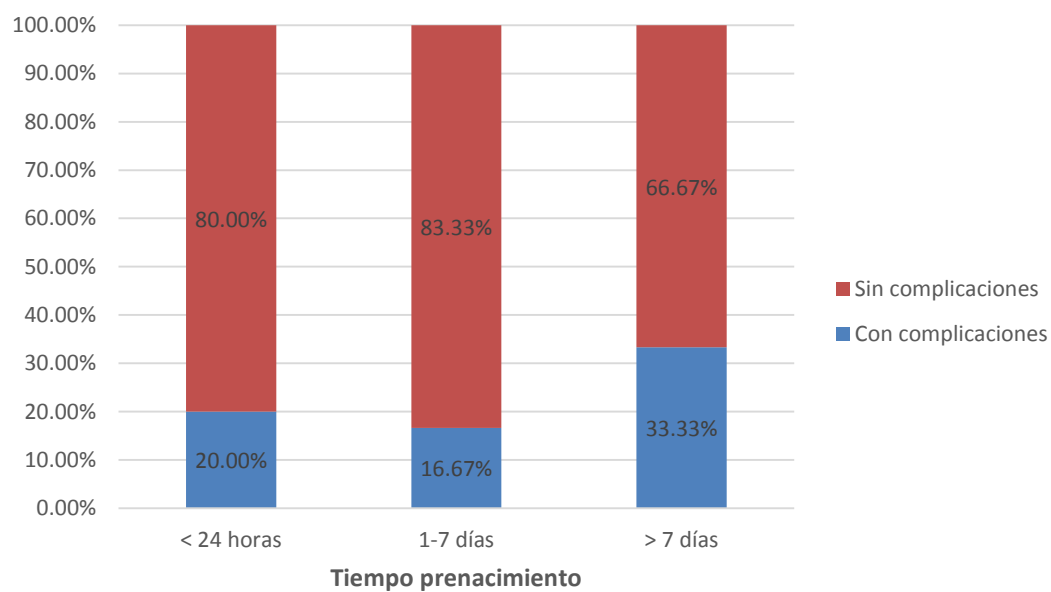


Tabla y Gráfico 5: Se asocia la relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación de la última dosis de corticoide y el desarrollo de complicaciones. Son variables con asociación no significativa, se obtiene el resultado de la prueba de Chi Cuadrado ($p > 0.05$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 6

**Comparación de la duración de la hospitalización antes del nacimiento
según uso de corticoterapia**

Estancia	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
< 24 horas	1	3.45%	31	83.78%	32	48.48%
1-3 días	8	27.59%	5	13.51%	13	19.70%
4-7 días	8	27.59%	1	2.70%	9	13.64%
8-15 días	8	27.59%	0	0.00%	8	12.12%
> 15 días	4	13.79%	0	0.00%	4	6.06%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 45.97

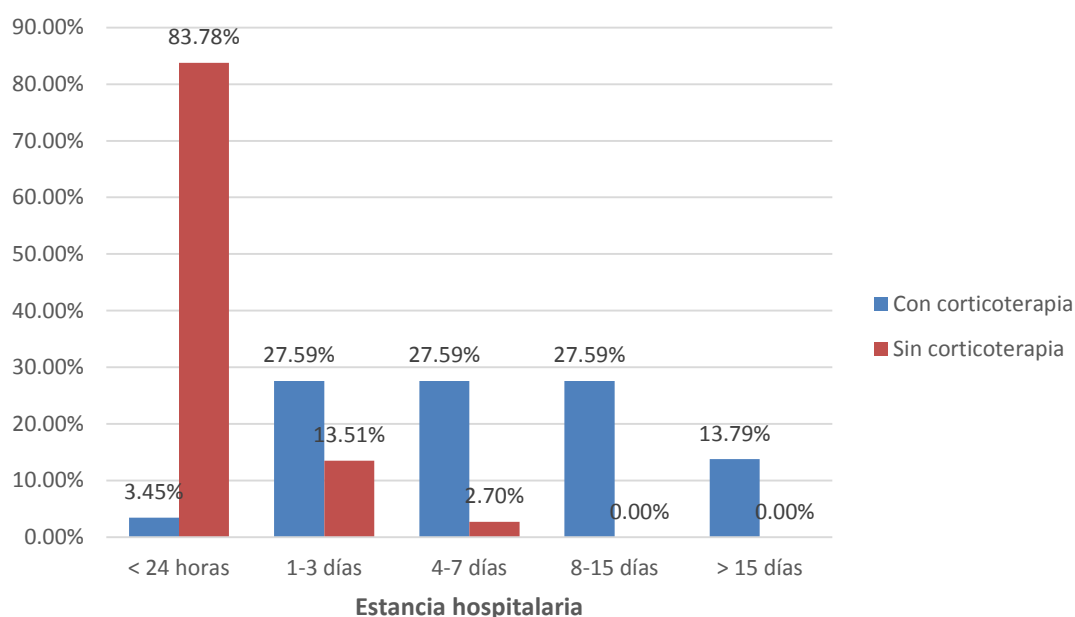
G. libertad = 4

p < 0.01

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 6

**Comparación de la duración de la hospitalización antes del nacimiento
según uso de corticoterapia**



Estancia promedio \pm D. estándar (mín – máx)

- Con corticoterapia: 11.16 \pm 14.46 días (18 horas – 61 días)
- Sin corticoterapia: 0.51 \pm 0.92 días (10 min – 4 días)

Prueba t = 9.45

G. libertad = 4

p < 0.01

Tabla y Gráfico 6: La asociación existente entre el uso de corticoterapia antenatal y el tiempo de hospitalización materna. Ambas variables tienen diferencia significativa (p<0.01). Sólo el 3.22% de las madres que estuvieron hospitalizadas por menos de 24 horas recibió terapia con corticoides antenatales.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 7

Tiempo de hospitalización materna y desarrollo de complicaciones

Estancia	Total	Con complicaciones		Sin complicaciones	
		N°	%	N°	%
< 24 h	32	19	59.38%	13	40.62%
1-3 días	13	3	23.08%	10	76.92%
4-7 días	9	2	22.22%	7	77.78%
> 7 días	12	3	25%	9	75%
Total	66	27	40.91%	39	59.09%

$\text{Chi}^2 = 8.78$

G. libertad = 3

$p = 0.02$

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 7

Tiempo de hospitalización materna y desarrollo de complicaciones

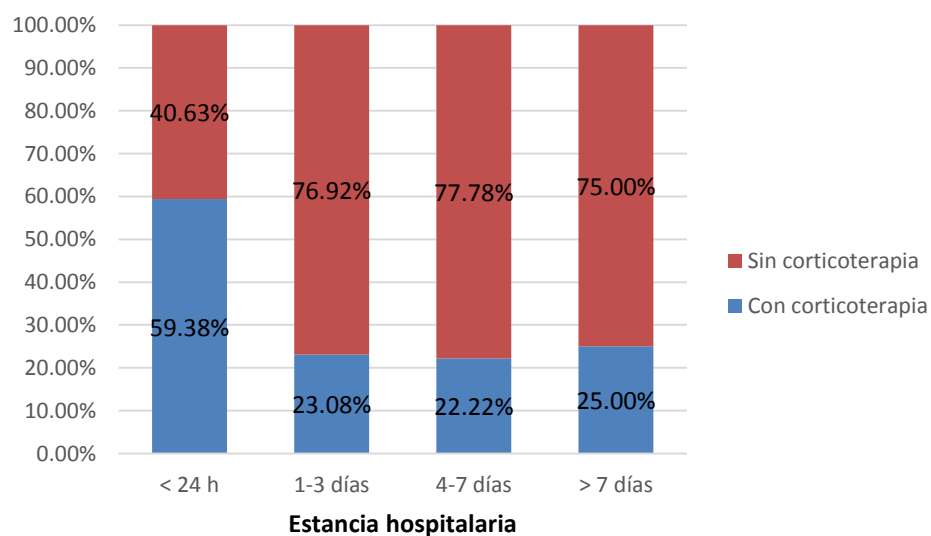


Tabla y Gráfico 7: Se representa la asociación entre el desarrollo de complicaciones en el neonato y la estancia hospitalaria de la madre. Ambas variables poseen asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Se evidencia que los neonatos de aquellas madres que estuvieron hospitalizadas por menos de 24 horas desarrollaron con mayor frecuencia complicaciones (59.38%).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 8

**Comparación del peso al nacer en los prematuros según uso de
corticoterapia**

Peso	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
≥ 2500 g	5	17.24%	3	8.11%	8	12.12%
1000-1499 g	3	10.34%	5	13.51%	8	12.12%
1500-2499 g	20	68.97%	23	62.16%	43	65.15%
500-999 g	1	3.45%	6	16.22%	7	10.61%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 3.87

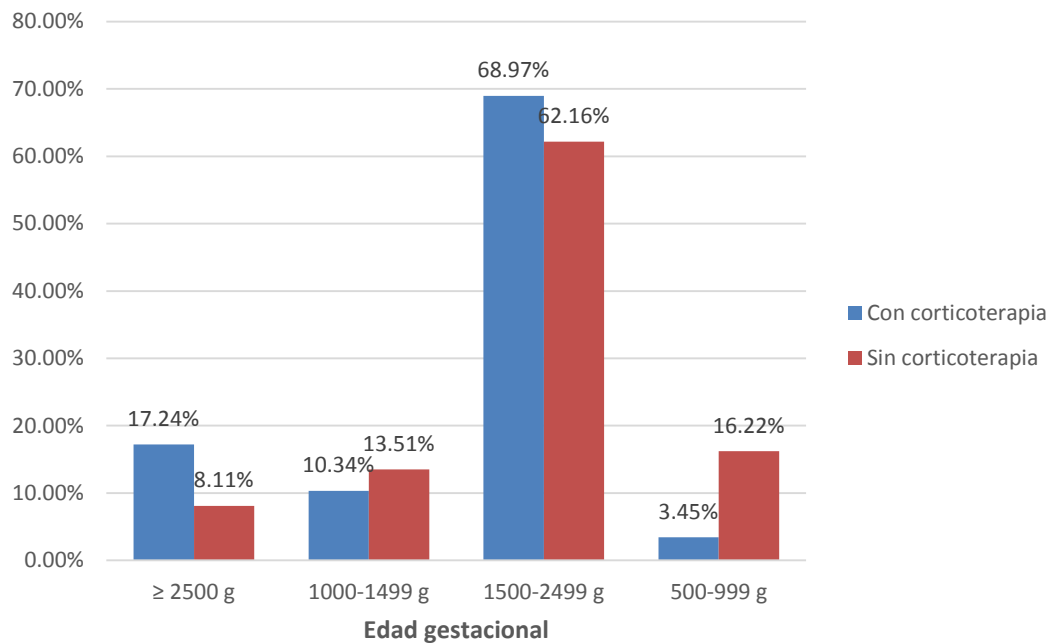
G. libertad = 3

p = 0.28

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 8

**Comparación del peso al nacer en los prematuros según uso de
corticoterapia**



Peso promedio \pm D. estándar (mín – máx)

- Con corticoterapia: 1981.03 \pm 477.51 g (820 – 2860 g)
- Sin corticoterapia: 1764.05 \pm 591.22 g (550 – 2710 g)

Prueba t = 1.62

G. libertad = 64

p = 0.11

Tabla y Gráfico 8: fue en promedio 1981.03 \pm 477.51 g para los neonatos con corticoterapia, y de 1764.05 \pm 591.22 g en los que no recibieron corticoides, siendo las diferencias no significativas (p > 0.05).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 9

Desarrollo de complicaciones según uso de corticoterapia

Complicaciones	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Con complicaciones	6	20.69%	21	56.76%	27	40.91%
Sin complicaciones	23	79.31%	16	43.24%	39	59.09%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 45.97

G. libertad = 1

p < 0.01

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 9

Desarrollo de complicaciones según uso de corticoterapia

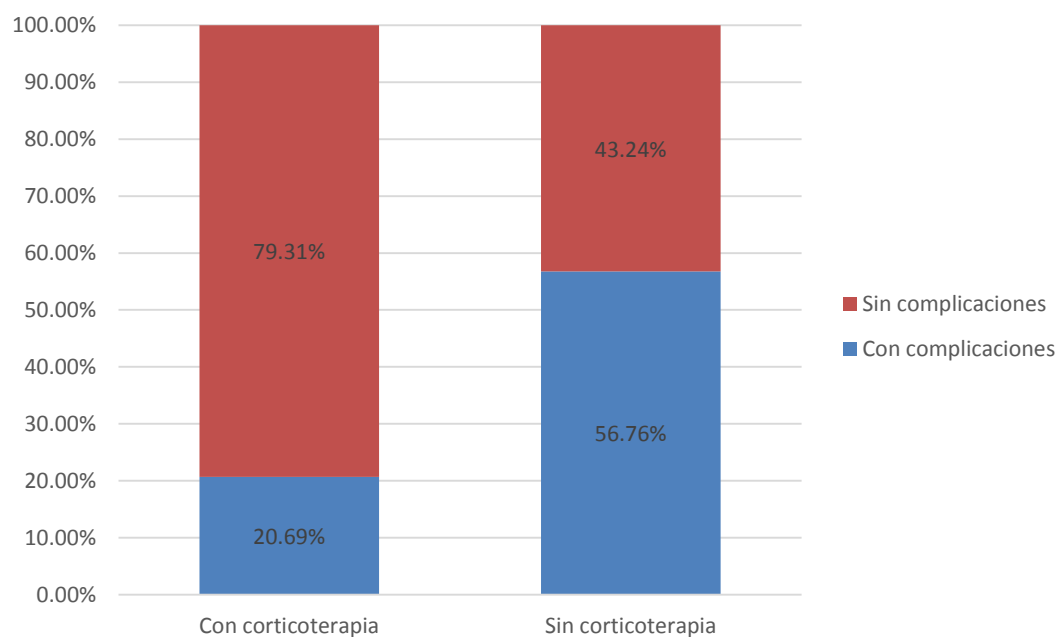


Tabla y Gráfico 9: Se relaciona la aparición de complicaciones con la aplicación de corticoterapia. Se encuentra un valor de $p < 0.01$. El 56.76% de los neonatos que no recibieron corticoterapia antenatal desarrolló complicaciones, mientras que el 79.31% de aquellos que recibieron dicho tratamiento no desarrolló complicaciones.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 10

Complicaciones del RN prematuros según uso de corticoterapia

	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
EMH	N°	%	N°	%	N°	%
Con EMH	3	10.34%	15	40.54%	18	27.27%
Ausente	26	89.66%	22	59.46%	48	72.73%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%
DBP	N°	%	N°	%	N°	%
Con DBP	0	0.00%	2	5.41%	2	3.03%
Ausente	29	100.00%	35	94.59%	64	96.97%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%
HIV	N°	%	N°	%	N°	%
Con HIV	0	0.00%	3	8.11%	3	4.55%
Ausente	29	100.00%	34	91.89%	63	95.55%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%
NEC	N°	%	N°	%	N°	%
Con NEC	0	0.00%	2	5.41%	2	3.03%%
Ausente	29	100.00%	35	94.59%	64	96.97%%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 10

Complicaciones del RN prematuros según uso de corticoterapia

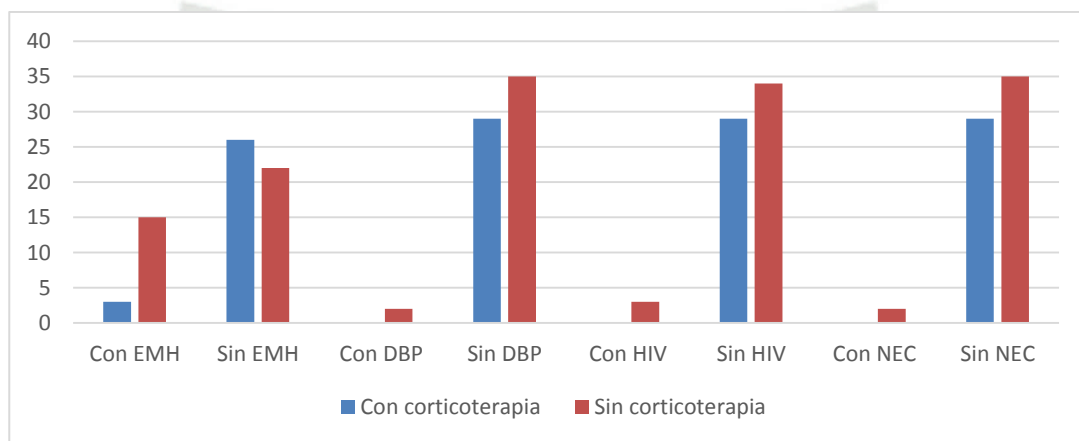


Tabla y Gráfico 10: Se encuentra que el 10.34% de neonatos con corticoterapia desarrolló enfermedad de membrana hialina (EMH), que se presentó en 40.54% de neonatos sin corticoides con diferencias significativas ($p < 0.05$). Odds Ratio es de 0.17 IC 0.04 a 0.66. Ninguno de los neonatos con corticoterapia desarrolló Displasia Broncopulmonar, Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrotizante, siendo las diferencias no significativas ($p > 0.05$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 11

**Necesidad de uso de surfactante exógeno en RN prematuros según uso de
corticoterapia**

Surfactante	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Neces. Surfactante	1	3.45%	6	16.22%	7	10.61%
No necesitó	28	96.55%	31	83.78%	59	89.39%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 2.80 G. libertad = 1 p = 0.09

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 11

**Necesidad de uso de surfactante exógeno en RN prematuros según uso de
corticoterapia**

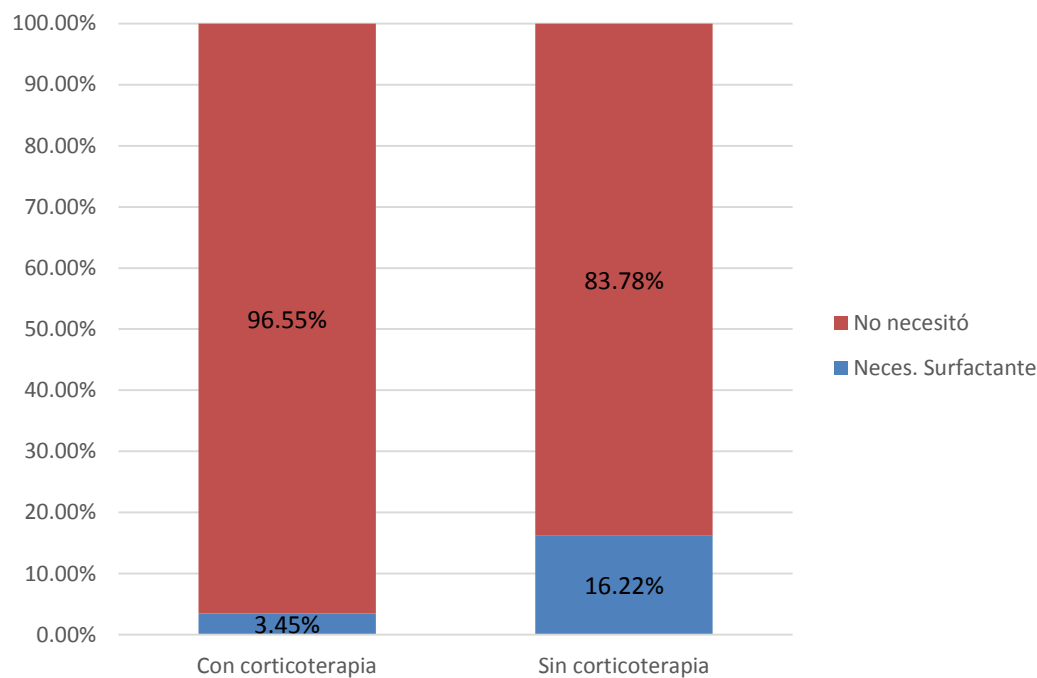


Tabla y Gráfico 11: Muestra la necesidad de uso de surfactante en los neonatos; cuando se empleó corticoides previamente el 3.45% de niños requirió surfactante, y en 16.22% de niños sin corticoides, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 12

**Necesidad de uso de ventilación mecánica en RN prematuros según uso de
corticoterapia**

VM	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Neces. VM	4	13.79%	16	43.24%	20	30.30%
No necesitó	25	86.21%	21	56.76%	46	69.70%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

$\chi^2 = 6.68$

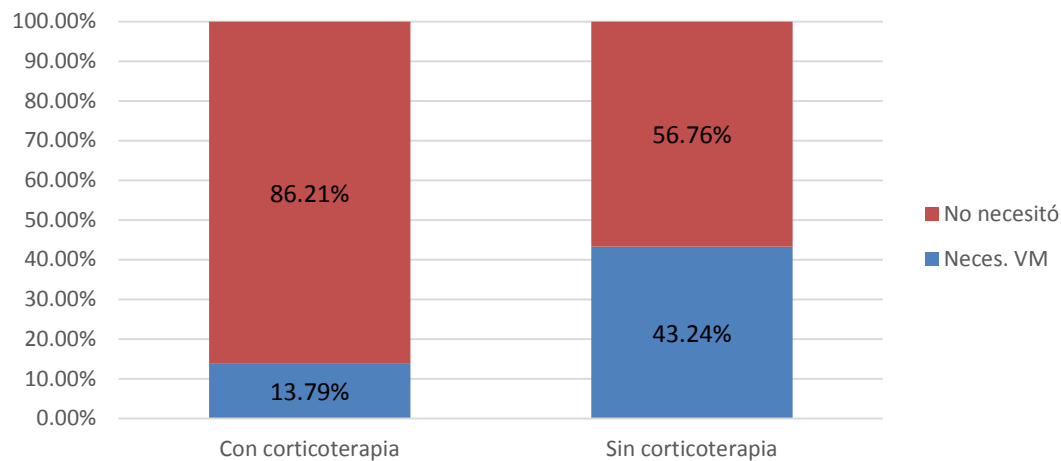
G. libertad = 1

p = 0.01

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 12

**Necesidad de uso de ventilación mecánica en RN prematuros según uso de
corticoterapia**



Duración de VM promedio \pm D. estándar (mín – máx)

- Con corticoterapia: 2.50 \pm 1.00 días (2 – 4 días)
- Sin corticoterapia: 3.80 \pm 2.93 días (15 min - 8 días)

Prueba t = 18.90

G. libertad = 64

p < 0.01

Tabla y Gráfico 12, el 13.79% de los niños que recibieron corticoides antenatales requirió oxigenoterapia mediante ventilación mecánica y lo hizo el 43.24% en el grupo de los prematuros que no fueron expuestos a corticoides en su vida intrauterina. Siendo la diferencia estadísticamente significativa (p < 0.05;). Es factor protector con nivel de Odds ratio inferior a 1 (OR: 0.21 IC: 0.06 a 0.73).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 13

**Complicaciones relacionadas al número de dosis en neonatos prematuros
con corticoterapia**

Dosis	Total	Con complicaciones		Sin complicaciones	
		N°	%	N°	%
Una dosis	1	1	100.00%	0	0.00%
Dos dosis	26	5	19.23%	21	80.77%
Tres dosis	1	0	0.00%	1	100.00%
Cuatro dosis	1	0	0.00%	1	100.00%
Total	29	6	20.69%	23	79.31%

Chi² = 4.39

G. libertad = 3

p = 0.22

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 13

**Complicaciones relacionadas al número de dosis en neonatos prematuros
con corticoterapia**

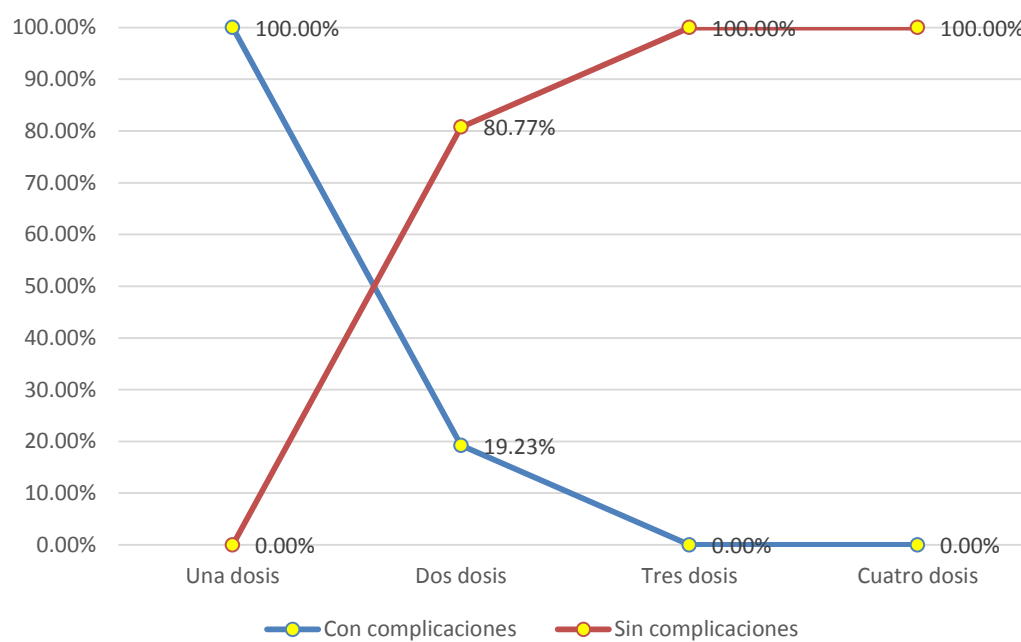


Tabla y Gráfico 13: Las dosis de corticoide en relación a las complicaciones. Con una dosis se complicó el 100% de casos, con dos dosis el 19.23% y ninguno de los que recibió tres o cuatro dosis; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 14

**Duración de la hospitalización en RN prematuros según uso de
corticoterapia**

Estancia	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
1-5 días	8	27.59%	16	43.24%	24	36.36%
6-10 días	9	31.03%	5	13.51%	14	21.21%
11-15 días	5	17.24%	4	10.81%	9	13.64%
16-30 días	6	20.69%	5	13.51%	11	16.67%
30-35 días	1	3.45%	3	8.11%	4	6.06%
> 35 días	0	0.00%	4	10.81%	4	6.06%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

$\chi^2 = 8.16$

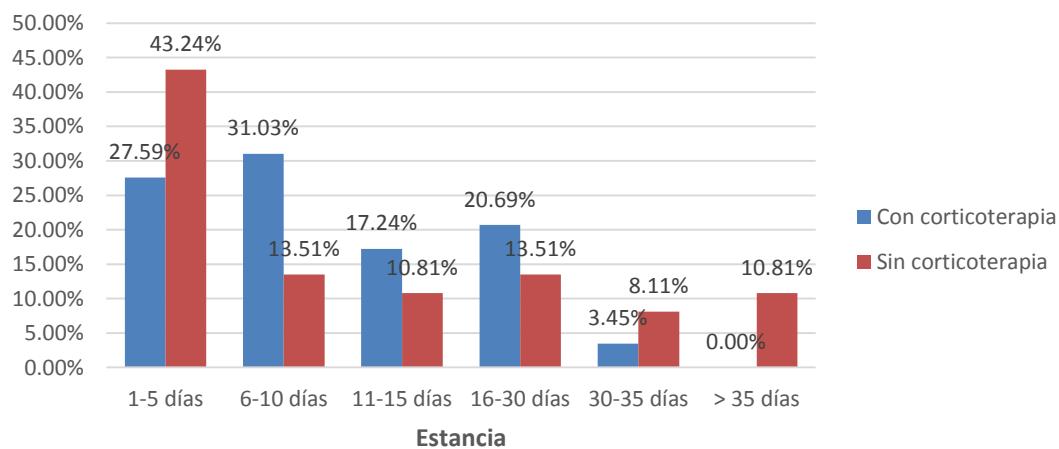
G. libertad = 5

$p = 0.15$

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 14

**Duración de la hospitalización en RN prematuros según uso de
corticoterapia**



Estancia hospitalaria promedio \pm D. estándar (mín – máx)

- Con corticoterapia: 10.79 ± 8.25 días (1 – 34 días)
- Sin corticoterapia: 15.82 ± 19.91 días (1 hora - 82 días)

Prueba t = 1.37

G. libertad = 64

p = 0.18

Tabla y Gráfico 14: Se muestra la asociación entre la estancia hospitalaria en los neonatos prematuros la estancia fue de 10.79 ± 8.25 días en neonatos con corticoterapia, y de 15.82 ± 19.91 días en casos sin corticoides, diferencias no significativas ($p > 0.05$).

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017

Tabla 15

Mortalidad de los RN prematuros según uso de corticoterapia

Mortalidad	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Fallecido	1	3.45%	7	18.92%	8	12.12%
No fallecido	28	96.55%	30	81.08%	58	87.88%
Total	29	100.00%	37	100.00%	66	100.00%

Chi² = 3.65

G. libertad = 1

p = 0.06

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 15

Mortalidad de los RN prematuros según uso de corticoterapia

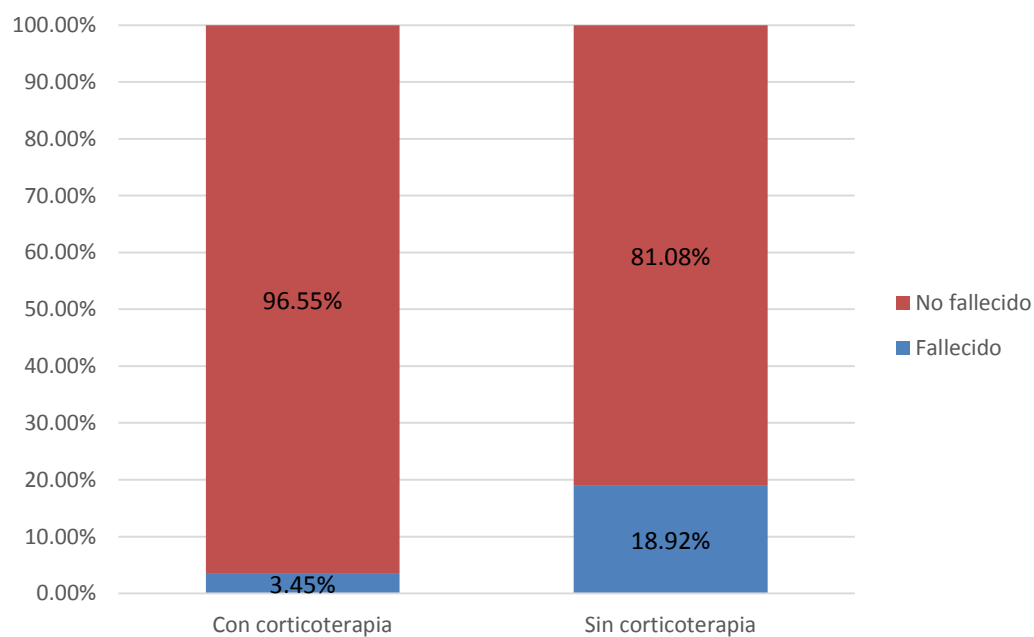


Tabla y Gráfico 15: Se muestra la mortalidad de neonatos prematuros menores de 35 semanas; falleció el 3.45% de niños con corticoides, y el 18.92% de neonatos sin corticoterapia, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.06$).

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Tabla 16

Causa de muerte en los RN prematuros según uso de corticoterapia

Causa	Con corticoterapia		Sin corticoterapia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Prematurez extrema	1	100.00%	6	85.71%	7	87.50%
Sepsis	1	100.00%	6	85.71%	7	87.50%
EMH	0	0.00%	2	28.57%	2	25.00%
Hemorragia intracraneal	0	0.00%	1	14.29%	1	12.50%
Hemorragia pulmonar	1	100.00%	1	14.29%	1	12.50%
Depresión respiratoria	0	0.00%	1	14.29%	1	12.50%

$\text{Chi}^2 = 2.63$

G. libertad = 5

$p = 0.76$

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU
RELACIÓN CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA, 2017**

Gráfico 16

Causa de muerte en los RN prematuros según uso de corticoterapia

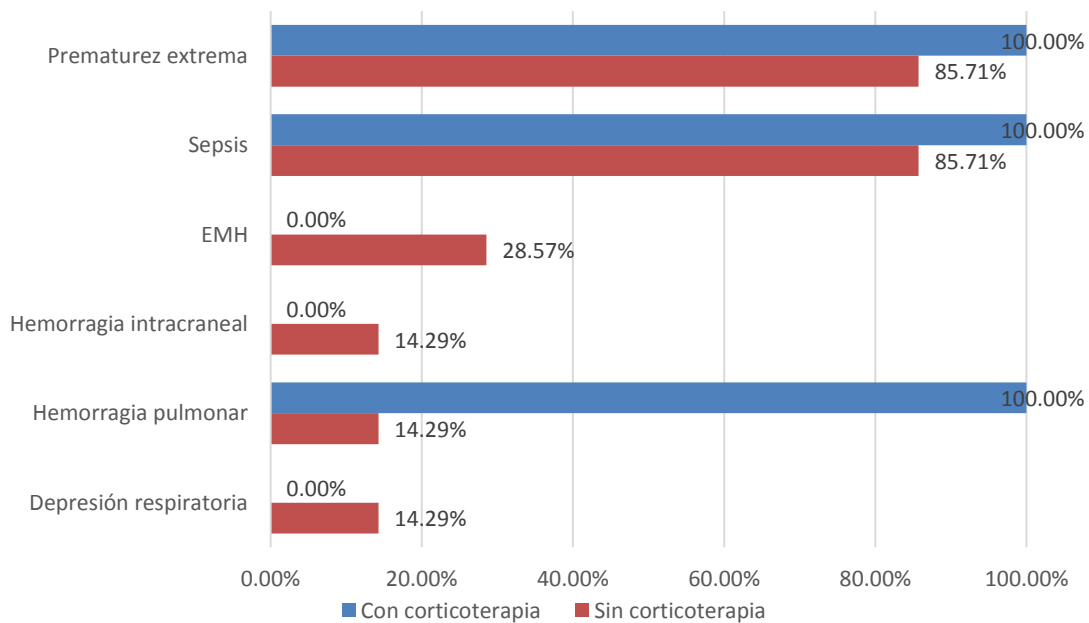


Tabla y Gráfico 16: Se muestra la principal causa de muerte en el neonato con corticoterapia fue la prematuridad extrema junto con sepsis y hemorragia pulmonar; entre los neonatos sin corticoides, el 87.50% falleció por prematuridad y sepsis, y el 28.57% por EMH, y en 14.29% por hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar o depresión respiratoria; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).



CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó para establecer la relación entre la aplicación de corticoterapia antenatal y el desarrollo de complicaciones de los recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017. Se realizó la presente investigación debido a la falta de datos que indiquen la frecuencia del uso del tratamiento corticosteroide prenatal que permita calificar el uso de dicha terapia en este hospital. Además, la existencia de puntos controversiales en las características de la aplicación de esta terapia y sus beneficios directos sobre la evolución clínica y la prevención de complicaciones en el neonato prematuro.

Para tal fin se revisaron los registros de niños sometidos a corticoterapia para valorar su evolución clínica. Se comparan variables mediante prueba chi cuadrado y t de Student.

Durante el año 2017 se atendieron a 169 recién nacidos prematuros en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado. Luego de la revisión de dichas historias clínicas y de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, fueron 66 las historias que cumplieron con dichos parámetros.

En la **Tabla y Gráfico 1** se muestra la frecuencia de uso de corticoterapia antenatal en los neonatos prematuros menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017. Se halló que en 29 de los 66 pacientes evaluados recibieron corticoides como terapia antes del nacimiento, lo que significa una frecuencia de uso de 43.94%. La Resolución Directoral N° 048-2014-DS/INMP aprueba para el Instituto Nacional Materno Perinatal el año 2014 las “*Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos en Obstetricia y Perinatología*”, en la que se recomienda la aplicación de corticoides como fármacos inductores de la madurez pulmonar fetal entre las 24 y 34 semanas de gestación, basados en la ACOG 2012 [41]. Según protocolo, en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado la aplicación de la terapia con corticoides antenatales debe realizarse a todos los prematuros entre las 28 y 34 semanas de edad gestacional. Sin embargo, se evidencia que menos de la mitad recibe dicho tratamiento.

La **Tabla y Gráfico 2** relaciona la aplicación de corticoterapia con la edad gestacional evaluada ecográficamente en las gestantes. Obteniéndose que al ingreso las gestantes que recibieron corticoterapia tuvieron una estimación de 32.86 ± 2.10 semanas (rango: 25 – 36 sem) y aquellas que no la recibieron fueron diagnosticadas con gestación promedio de 31.27 ± 3.98 semanas (rango: 23 – 37 sem). Además, se concluye que la

aplicación de corticoterapia es una variable que depende de la edad gestacional obtenida por ecografía obstétrica, ya que las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Como era de esperarse el 72,41% de la población que recibió corticoterapia, estuvo entre las 32 y 34 semanas de edad gestacional (por ecografía). Sin embargo, sólo al 13,79% de aquellas gestantes a las que se les administró terapia con corticoides tuvieron una edad gestacional comprendida entre 28 y 31 semanas. A pesar de la existencia de protocolos internos que indican la aplicación de corticoterapia desde las 28 semanas, sólo el 26,67% de las pacientes con gestaciones entre 28 y 31 semanas y el 65,63% del grupo entre 32 y 34 semanas recibieron corticoterapia antenatal.

En la **Tabla y Gráfico 3** se muestra la edad gestacional de los neonatos prematuros obtenida mediante evaluación física; entre los neonatos que recibieron corticoterapia la edad gestacional fue de 33.24 ± 1.88 semanas (rango: 26 – 35 sem) y entre los que no recibieron corticoides la edad gestacional fue de 31.70 ± 3.78 semanas (rango: 23 – 35 sem), siendo las diferencias significativas ($p < 0.05$). Del total de prematuros con edad gestacional entre 32 y 34 semanas calculada por examen físico sólo el 59,38% recibió corticoterapia antenatal, y aquellos que fueron evaluados de 28 a 31 semanas sólo recibieron el 12,5% del total.

En la **Tabla y Gráfico 4** se aprecia las características del empleo de los corticoides entre los neonatos prematuros; todos los casos recibieron betametasona, en una dosis prenatal en 3.45%, con dos dosis en 89.66%, y en casos individuales se empleó tres o cuatro dosis, y se emplearon en su última dosis entre las 24 y 96 horas en 55.17% de casos; el momento de uso prenatal promedio fue 5.74 ± 10.92 días antes del nacimiento. El rango amplio de desviación estándar se encuentra influenciada por la presencia de neonatos que nacieron después de transcurridos 60 días desde la última dosis recibida de corticoide. El año 2003, se demostró que aquellos neonatos que nacían antes de recibir la segunda dosis de corticoterapia tenían mejores resultados que aquellos que no recibieron ninguna [19]. A pesar de la evidencia existente, en el Hospital Honorio Delgado es inusual la aplicación de una sola dosis de corticoide.

En la **Tabla y Gráfico 5**, se asocia la relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación de la última dosis de corticoide y el desarrollo de complicaciones. Se obtiene el resultado de la prueba de Chi Cuadrado ($p > 0.05$). Aunque múltiples estudios han

demostrado mayor eficacia de la corticoterapia cuando la última dosis es aplicada entre 1 y 7 días antes del nacimiento [43]. Y que su eficacia se reduce cuando este tiempo es mayor a 7 días [42]. En el presente estudio se demostró que la aparición de complicaciones es independiente del tiempo transcurrido desde la última dosis al nacimiento. Y aunque la proporción de los pacientes que desarrollan complicaciones se incrementa en aquellos que recibieron la terapia antes de 24 horas y después de 7 días, no se encontró diferencia significativa. Este resultado podría explicarse con aquellos obtenidos en otras investigaciones que demuestran que los efectos de la corticoterapia inician a las pocas horas posteriores a su aplicación [19].

Se presenta en la **Tabla y Gráfico 6**, la asociación existente entre el uso de corticoterapia antenatal y el tiempo de hospitalización materna. Ambas variables tienen diferencia significativa ($p < 0.01$). Sólo el 3.22% de las madres que estuvieron hospitalizadas por menos de 24 horas recibió terapia con corticoides antenatales. Este hallazgo (y el de la **Tabla y Gráfico 1**) se explica porque fueron ingresos de emergencia que culminaron en cesáreas de emergencia o partos expulsivos. Fueron 15 pacientes que culminaron el embarazo en 1 hora o menos, 11 pacientes estuvieron hospitalizadas entre 1 a 5 horas, y fueron 6 las pacientes que estuvieron hospitalizadas por más de 7 horas y menos de 24 horas antes del nacimiento. Algunos estudios demuestran que los corticoides antenatales empiezan a actuar desde pocas horas de su aplicación, una simulación de la aplicación de terapia con corticoides 3 horas antes del nacimiento disminuyó la mortalidad en aproximadamente 26% [44]. Lo que sugiere que se pudo haber aplicado corticoterapia al menos a 12 neonatos más. El 38.46% de gestantes que estuvieron hospitalizadas entre 1 y 3 días, no recibieron corticoterapia antenatal, dos de ellas diagnosticadas con 23 semanas de edad gestacional y 23 y 24 semanas por examen físico respectivamente, ambos fallecieron. Los 3 restantes fueron evaluados de 33, 35 y 36 semanas por ecografía y todos de 35 semanas de edad gestacional por examen físico, ninguno desarrolló complicaciones. De igual modo, el 11.11% de pacientes hospitalizadas entre 4 y 7 días antes del nacimiento no recibió corticoterapia, el neonato fue evaluado al ingreso con 24 semanas, falleció en los días posteriores. El año 2018 se realizó un estudio de tipo metaanálisis, en el que se demostró que la aplicación de corticoterapia reduce los niveles de mortalidad cuando es administrada a las 24, 23 y 22 semanas, estableciendo a dicha terapia como un factor de protección (OR 0.46, OR 0.49 y OR 0.58) [45].

En la **Tabla y Gráfico 7** se representa la asociación entre el desarrollo de complicaciones en el neonato y la estancia hospitalaria de la madre. Ambas variables poseen asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Se evidencia que los neonatos de aquellas madres que estuvieron hospitalizadas por menos de 24 horas desarrollaron con mayor frecuencia complicaciones (59.38%), y aquellas que estuvieron hospitalizadas de 1 a 7 días, tuvieron hijos prematuros que desarrollaron complicaciones en un 22.73%, mientras que los hijos de las pacientes hospitalizadas por más de 7 días se complicaron en un 25%. Esto se puede explicar con los resultados de la **Tabla y Gráfico 6**, ya que el 96.88% del grupo de madres cuya estancia hospitalaria fue menor a 24 horas no recibieron corticoterapia antenatal.

El peso de nacimiento en los neonatos prematuros (**Tabla y Gráfico 8**) fue en promedio 1981.03 ± 477.51 g para los neonatos con corticoterapia, y de 1764.05 ± 591.22 g en los que no recibieron corticoides, siendo las diferencias no significativas ($p > 0.05$). La aplicación de corticoterapia es independiente del peso del neonato al nacer.

En la **Tabla y Gráfico 9** se relaciona la aparición de complicaciones con la aplicación de corticoterapia. Se trata de dos variables fuertemente asociadas, pues se encuentra un valor de $p < 0.01$. Pues el 56.76% de los neonatos que no recibieron corticoterapia antenatal desarrolló complicaciones, mientras que el 79.31% de aquellos que recibieron dicho tratamiento no desarrolló complicaciones. Resultado consistente con todos los antecedentes investigativos sobre este tema.

En la siguiente tabla (**Tabla y Gráfico 10**) se analizará el desarrollo de complicaciones específicas en neonatos prematuros con el uso de corticoterapia:

Se asocia el uso de corticoterapia con la aparición de Enfermedad de Membrana Hialina. Se encuentra que el 10.34% de neonatos con corticoterapia desarrolló enfermedad de membrana hialina (EMH), que se presentó en 40.54% de neonatos sin corticoides; de esta manera las diferencias fueron significativas ($p < 0.05$). Además, es válido resaltar que el nivel de Odds Ratio es de 0.17 con intervalos de confianza de 0.04 a 0.66, lo que hace de la corticoterapia un Factor Protector sobre la Enfermedad de Membrana Hialina. Estos resultados son consistentes con múltiples estudios que demuestran la eficacia de la terapia con corticoides para la reducción de la incidencia de Enfermedad de Membrana Hialina, el año 2017 se realizó una revisión sistemática de ensayos en la que se comparó la aplicación

de corticoterapia y placebo, obteniéndose una reducción significativa de la reducción de la Enfermedad de Membrana Hialina [5].

Como muestra dicha tabla, ninguno de los neonatos con corticoterapia desarrolló Displasia Broncopulmonar, que se presentó en 5.41% en los casos sin corticoides, siendo las diferencias no significativas ($p > 0.05$).

Hallazgo similar se dio con la Hemorragia Intraventricular que no ocurrió con el uso de corticoides y se presentó en 8.11% de prematuros no tratados ($p > 0.05$).

De igual manera no se presentó Enterocolitis Necrotizante en los casos con corticoides y ocurrió en 5,41% de niños sin corticoides.

En la revisión sistemática de ensayos se encontró que hubo una reducción en el riesgo para el desarrollo de Hemorragia Intraventricular (RR 0.55) y Enterocolitis necrotizante (RR 0.5) [5]

En la **Tabla y Gráfico 11** se muestra la necesidad de uso de surfactante en los neonatos; cuando se empleó corticoides previamente el 3.45% de niños requirió surfactante, y en 16.22% de niños sin corticoides, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Algo similar ocurrió con la necesidad de ventilación mecánica, que se grafica en **Tabla y Gráfico 12**, el 13.79% de los niños que recibieron corticoides antenatales requirió oxigenoterapia mediante ventilación mecánica y lo hizo el 43.24% en el grupo de los prematuros que no fueron expuestos a corticoides en su vida intrauterina. Siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$;). Además, en este sentido la corticoterapia se constituye un factor protector ya que el nivel de Odds ratio fue inferior a 1 (OR: 0.21 IC: 0.06 a 0.73).

Las dosis de corticoide en relación a las complicaciones se muestran en la **Tabla y Gráfico 13**; con una dosis se complicó el 100% de casos, con dos dosis el 19.23% y ninguno de los que recibió tres o cuatro dosis; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$). Es decir, la aparición de complicaciones es un factor independiente del número de dosis aplicadas.

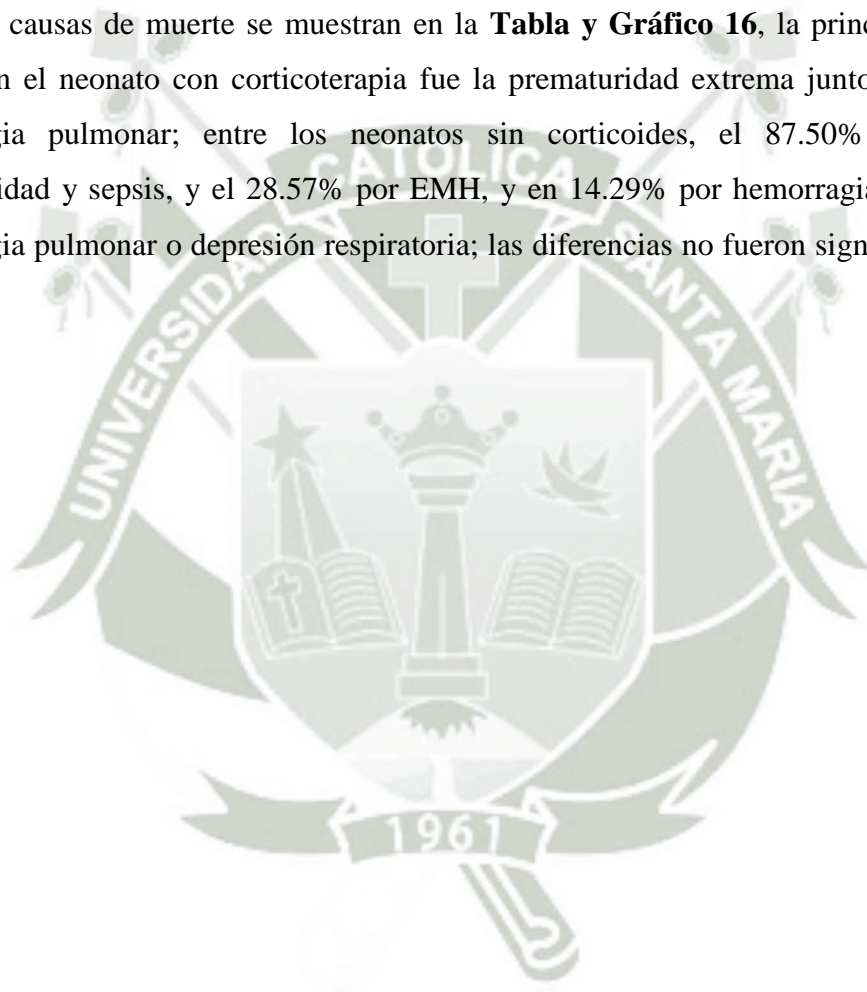
La estancia hospitalaria en los neonatos prematuros se muestra en la **Tabla y Gráfico 14**; la estancia fue de 10.79 ± 8.25 días en neonatos con corticoterapia, y de 15.82 ± 19.91 días en casos sin corticoides, diferencias no significativas ($p > 0.05$). Lo que

significa que la duración de la estancia hospitalaria de los neonatos prematuros es independiente de la aplicación de corticoterapia antenatal.

La **Tabla y Gráfico 15** muestran la mortalidad de neonatos prematuros menores de 35 semanas; falleció el 3.45% de niños con corticoides, y el 18.92% de neonatos sin corticoterapia, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.06$).

En este sentido, la corticoterapia se postula como factor protector (OR 0.15), sin embargo, el intervalo de confianza mayor sobrepasa el 1, haciéndolo no significativo.

Las causas de muerte se muestran en la **Tabla y Gráfico 16**, la principal causa de muerte en el neonato con corticoterapia fue la prematuridad extrema junto con sepsis y hemorragia pulmonar; entre los neonatos sin corticoides, el 87.50% falleció por prematuridad y sepsis, y el 28.57% por EMH, y en 14.29% por hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar o depresión respiratoria; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).





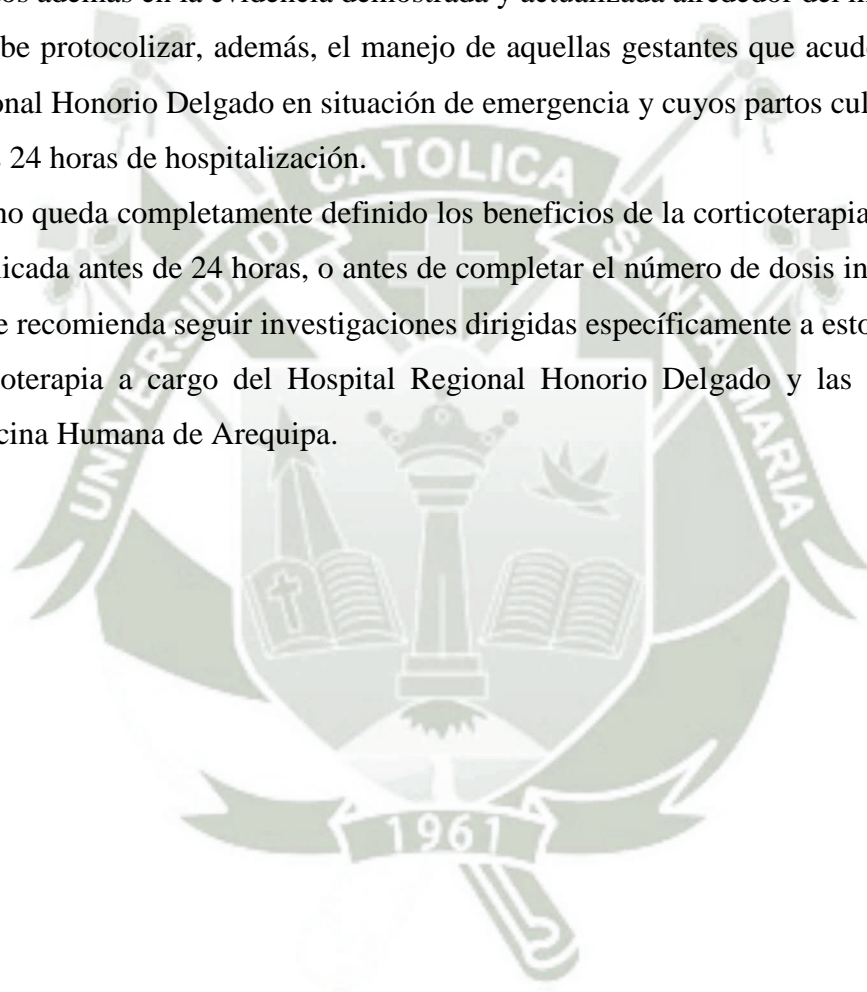
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Primera.** La aplicación de corticoterapia antenatal está asociada a la aparición de membrana hialina, sin embargo, no existe relación con otras complicaciones neonatales en pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.
- Segunda.** El tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoide antenatal hasta el nacimiento no influye significativamente en la aparición de complicaciones neonatales en pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.
- Tercera.** No existe influencia estadísticamente significativa entre el número de dosis de corticoides aplicadas a la madre y el desarrollo de complicaciones en los neonatos prematuros menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.
- Cuarta.** Los neonatos prematuros menores de 35 semanas que recibieron corticoides antenatales tienen mayor edad gestacional y menor necesidad de uso de ventilación mecánica que los que no recibieron dicha terapia en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.
- Quinta.** La duración de la hospitalización de los neonatos prematuros menores de 35 semanas no está asociada a la aplicación de corticoterapia antenatal en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.
- Sexta.** La morbilidad por enfermedad de membrana hialina en neonatos prematuros menores de 35 semanas fue significativamente menor en los que recibieron corticoterapia antenatal en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

RECOMENDACIONES

- 1) Conociendo los beneficios de la corticoterapia, se debe entender que su adecuada aplicación disminuirá la aparición de complicaciones y la mortalidad de los neonatos prematuros en el Hospital Regional Honorio Delgado.
- 2) La creación de protocolos estandarizados para el Hospital Regional Honorio Delgado, que cuente con el aporte conjunto de los servicios de Neonatología y Obstetricia, basados además en la evidencia demostrada y actualizada alrededor del mundo.
- 3) Se debe protocolizar, además, el manejo de aquellas gestantes que acuden al Hospital Regional Honorio Delgado en situación de emergencia y cuyos partos culminarán antes de las 24 horas de hospitalización.
- 4) Aún no queda completamente definido los beneficios de la corticoterapia si es que esta es aplicada antes de 24 horas, o antes de completar el número de dosis indicado. Por lo que se recomienda seguir investigaciones dirigidas específicamente a estos puntos de la corticoterapia a cargo del Hospital Regional Honorio Delgado y las Facultades de Medicina Humana de Arequipa.



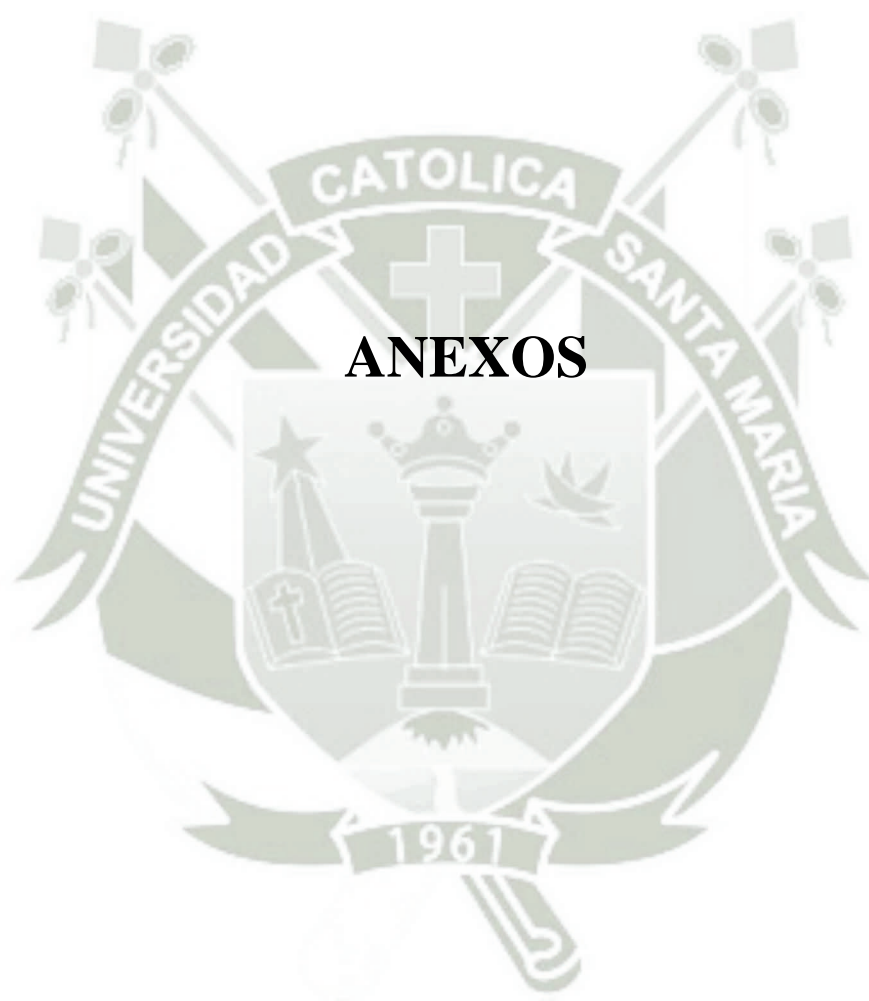
BIBLIOGRAFÍA

1. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*, 8th ed. New York: McGraw Hill; 2007.
2. Schimmer BP, Parker KL.. Hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acción de las hormonas adrenocorticales. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11va ed. New York: McGraw Hill; 2006. pp. 1587-1612.
3. Serra HA, Antúnez PB, Devoto FM, Tessler J. Glucocorticoides. Zieher LM, Alvano SA, Iannantuono R, Serra HA (eds). *Colección de farmacología: farmacología del dolor y la inflamación*, 2da ed. Buenos Aires: Editorial Ursino; 1998. pp. 61-74.
4. 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.
5. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
6. Smith LM, Altamirano AK, Ervin MG, et al. Prenatal glucocorticoid exposure and postnatal adaptation in premature newborn baboons ventilated for six days. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1688.
7. Chrousos G.. Adrenocorticoesteroides y sus antagonistas. Katzung B., Masters S., Trevor A. (eds). *Farmacología básica y clínica*, 2da ed. San Francisco: McGraw Hill; 2009. pp. 681-689.
8. Torres-Pereyra J. Maturana A. Maduración Pulmonarfetal. Edición Servicio de Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile 2001.
9. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, et al. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:308.
10. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:254.
11. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108:345.

12. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:448.
13. Vidaeff AC, Ramin SM, Gilstrap LC 3rd, Alcorn JL. In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:155.
14. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 127:715.
16. Gyamfi-Bannerman C. 1: Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:S2.
17. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I, Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331:662.
18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:B13.
19. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003; 102:352.
20. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD006764.
21. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol* 2001; 21:456.
22. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975; 56:1548.
23. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol* 1992; 11:32.
24. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24:146.

25. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord* 2014; 159:103.
26. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:423.
27. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116:1315.
28. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991; 78:14.
29. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/
30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, y col. Resultados neonatales de bebés extremadamente prematuros de la Red de Investigación Neonatal del NICHD. *Pediatría* 2010; 126: 443.
31. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114:697.
32. Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5980.
33. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD005384.
34. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156.
35. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723.
36. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710.
37. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; 123:1314.

38. Choque Sánchez, Amparo. Efectos respiratorios y somatométricos en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron corticoterapia de esquema múltiple versus único en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013 [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2014.
39. López Vásquez, Ana Isabel. Administración de corticoides antenatales y su relación con su morbi-mortalidad en el recién nacido Instituto Materno Perinatal 2014 [Tesis para optar al Título de Especialista en Pediatría]. Lima: Universidad de San Martín de Porres; 2015.
40. López-Suárez O, García-Magán C, Saborido-Fiano R, Pérez-Munuzuri A, Bana-Souto A, Couce-Pico ML. Corticoides antenatales y prevención del distress respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:120---124.
41. Mascaró Sánchez Pedro, Ayala Peralta Félix, Sánchez Góngora Amadeo, Gamboa Barrantes José Héctor, Ingar Pinedo Hugo Jaime, Callahui Ortiz Irna Teresa, Mejía Chávez Homero. Editores. Guías clínicas en obstetricia y perinatología. Lima: Instituto Materno Perinatal; 2014.
42. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:49.e1.
43. Melamed N, Shah J, Soraisham A, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1377.
44. Norman M, Piedvache A, Børch K, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* 2017; 171:678.
45. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103:F173.



Anexo 1:

Ficha de recolección de datos

Número de Ficha:

1. HISTORIA CLÍNICA NEONATAL

- a. Edad Gestacional (por Examen físico): (Especificar)
 - i. <28 semanas:
 - ii. 28 semanas a 31 semanas y 6 días:
 - iii. 32 semanas a 34 semanas y 6 días:
- b. Peso al nacer:
 - i. <1000 g:
 - ii. 1000 a 1499 g:
 - iii. 1500 a 2499g:
 - iv. 2500 a 2999g:
- c. Enfermedad de Membrana Hialina:
 - i. Sí
 - ii. No
- d. Displasia Broncopulmonar:
 - i. Sí
 - ii. No
- e. Hemorragia Intraventricular:
 - i. Sí
 - ii. No
- f. Enterocolitis Necrotizante:
 - i. Sí
 - ii. No
- g. Uso de Surfactante Exógeno:
 - i. Sí
 - ii. No
- h. Ventilación Mecánica:
 - i. Sí. Número de días:
 - ii. No
- i. Días de hospitalización:
 - i. <7 días:
 - ii. 7 a 13 días:
 - iii. 14 a 20 días:
 - iv. 21 a 28 días:
 - v. >28 días:
- j. Recién Nacido Fallecido:

- i. Sí. Causa:
- ii. No

2. HISTORIA CLÍNICA MATERNA:

- a. Corticoterapia antenatal:
 - i. Sí. Especificar:
 - ii. No
- b. Número de dosis aplicadas de corticoide antenatal:
 - i. 1
 - ii. 2
 - iii. Otra:
- c. Tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoide antenatal hasta el nacimiento:
 - i. <24 horas:
 - ii. 24 horas a 7 días:
 - iii. >7 días:
- d. Tiempo de hospitalización antes del nacimiento:
 - i. <24 horas:
 - ii. 24 horas a 7 días:
 - iii. >7 días:
- e. Edad gestacional (Por FUM o Ecografía):
 - i. 23 semanas a 27 semanas y 6 días:
 - ii. 28 semanas a 33 semanas y 6 días:
 - iii. 34 semanas a 36 semanas y 6 días:
 - iv. 37 semanas a más:

Observaciones:

.....

.....



Anexo 2
Matriz de sistematización de información

Nº Ficha	HISTORIA CLÍNICA NEONATAL										
	EG (ExPs)	Peso	EMH	DBP	HIV	NEC	Surf exóg	Vent. Mec	Días VM	Días hosp RN	Fallec
1	35	2110	No	No	No	No	No	No		1 día	No
2	35	1760	No	No	No	No	No	No		7 días	No
3	27	900	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	4 días	4 días	Sí
4	35	2050	No	No	No	No	No	No		5 días	No
5	32	1600	No	No	No	No	No	No		19 días	No
6	35	2140	No	No	No	No	No	No		2 días	No
7	31	1490	Sí	No	No	No	No	Sí	6 días	32 días	No
8	33	1460	No	No	No	No	No	No		20 días	No
9	33	1750	No	No	No	No	No	No		14 días	No
10	34	1900	No	No	No	No	No	No		16 días	No
11	24	790	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	5 días	5 días	Sí
12	31	1250	No	No	No	Sí	No	Sí	8 días	32 días	No
13	34	2860	No	No	No	No	No	Sí	4 días	12 días	No
14	33	2330	No	Sí	No	No	No	No		33 días	No
15	28	1300	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	8 días	82 días	No
16	23	680	Sí	No	No	No	Sí	Sí	1 día	1 día	Sí
17	33	2220	No	No	No	No	No	No		3 días	No
18	34	1480	No	No	No	No	No	No		23 días	No
19	29	1880	Sí	No	No	Sí	No	No		58 días	No
20	33	2070	No	No	No	No	No	No		10 días	No
21	34	1520	No	No	No	No	No	No		8 días	No
22	32	2150	No	No	No	No	No	No		13 días	No
23	34	2270	No	No	No	No	No	No		2 días	No
24	35	1900	No	No	No	No	No	Sí	1 día	14 días	No
25	35	2250	No	No	No	No	No	No		1 día	No
26	32	1510	No	No	No	No	No	No		23 días	No
27	34	2580	No	No	No	No	No	Sí	3 días	10 días	No
28	32	1500	No	No	No	No	No	No		2 días	No
29	31	1700	Sí	No	No	No	No	No		22 días	No
30	35	2610	No	No	No	No	No	No		3 días	No
31	35	2160	No	No	No	No	No	No		8 días	No
32	34	2270	No	No	No	No	No	No		3 días	No
33	34	2510	No	No	No	No	No	Sí	2 días	13 días	No
34	34	1750	No	No	No	No	No	No		9 días	No
35	33	1990	No	No	No	No	No	No		7 días	No
36	32	2110	No	No	No	No	No	No		18 días	No
37	32	1130	Sí	No	No	No	Sí	Sí	1 día	50 días	No
38	32	1720	Sí	No	No	No	No	No		21 días	No
39	32	1640	Sí	No	No	No	No	No		19 días	No
40	31	1680	Sí	No	No	No	Sí	Sí	6 días	69 días	No
41	35	1830	No	No	No	No	No	No		6 días	No
42	33	1900	No	No	No	No	No	No		8 días	No
43	35	2710	No	No	No	No	No	No		5 días	No
44	35	2330	No	No	No	No	No	No		3 días	No

45	35	2140	No	No	No	No	No	No	1 día	No	
46	35	2730	No	No	No	No	No	No	6 días	No	
47	34	1960	No	No	No	No	No	No	8 días	No	
48	32	2000	No	No	No	No	No	Sí	4 días	14 días	No
49	33	2050	No	No	No	No	No	Sí	2 días	11 días	No
50	35	2210	No	No	No	No	No	No		1 día	No
51	30	1330	No	No	No	No	No	No		34 días	No
52	35	2270	No	No	No	No	No	No		3 días	No
53	35	2410	No	No	No	No	No	No		1 día	No
54	34	2540	No	No	No	No	No	Sí	15 minut	8 días	No
55	32	1870	Sí	No	No	No	No	No		15 días	No
56	26	820	Sí	No	No	No	Sí	Sí	2 días	2 días	Sí
57	34	2280	Sí	No	No	No	No	Sí	2 días	15 días	No
58	25	770	Sí	No	No	No	Sí	Sí		3 horas	Sí
59	24	690	Sí	No	No	No	No	Sí	1 hora	1 hora	Sí
60	33	2230	No	No	No	No	No	No		8 días	No
61	35	2380	No	No	No	No	No	No		1 día	No
62	31	1410	Sí	No	No	No	No	Sí	8 días	17 días	Sí
63	35	2140	No	No	No	No	No	No		2 días	No
64	33	1530	No	No	No	No	No	No		21 días	No
65	35	2470	No	No	No	No	No	No		9 días	No
66	23	550	Sí	No	No	No	No	No		1 día	Sí



Causa fallecimiento	HISTORIA CLÍNICA MATERNA					
	Corticot antenatal	Cortic	Nº dosis	Tiempo pre-nacimiento	Hosp materna	EG (FUM- Eco)
	No				10 minutos	33
	Sí	Betametasona	2 3 días		11 días	35
Hemorragia pulmonar	No				15 minutos	26
	No				30 minutos	36
	No				1 hora	31
	Sí	Betametasona	2 9 días		15 días	34
	No				45 minutos	30
	Sí	Betametasona	2 4 días		6 días	34
	Sí	Betametasona	2 18 horas		2 días	32
	No				02 horas	37
Hemorragia fosa posterior	No				01 día	23
	No				20 minutos	32
	Sí	Betametasona	2 10 días		47 días	34
	No				20 minutos	28
	No				25 minutos	29
Prematuridad extrema, se	No				3 días	23
	No				1 hora	32
	Sí	Betametasona	2 3 días		10 días	34
	No				30 minutos	30
	Sí	Betametasona	2 3 días		4 días	33
	No				4 horas	32
	Sí	Betametasona	3 2 días		40 días	31
	No				4 horas	35
	No				20 horas	37
	No				2 días	33
	Sí	Betametasona	2 3 días		4 días	33
	No				7 horas	33
	Sí	Betametasona	2 13 días		24 días	32
	No				15 minutos	30
	Sí	Betametasona	2 10 días		11 días	34
	No				10 horas	34
	Sí	Betametasona	2 3 horas		1 día	33
	Sí	Betametasona	2 60 días		61 días	34
	Sí	Betametasona	2 2 días		2 días	34
	Sí	Betametasona	2 8 días		9 días	32
	No				2 horas	30
	No				3 horas	31
	Sí	Betametasona	2 4 días		5 días	32
	Sí	Betametasona	2 2 días		10 días	30
	No				4 horas	30
	No				4 horas	33
	Sí	Betametasona	2 2 días		2 días	33
	No				19 horas	34
	No				2 días	36

No			1 hora	33
Sí	Betametasona	2 23 horas	2 días	33
Sí	Betametasona	4 2 días	11 días	34
No			3 horas	30
Sí	Betametasona	2 2 días	2 días	34
No			2 días	33
Sí	Betametasona	2 3 días	6 días	31
Sí	Betametasona	2 22 horas	3 días	34
Sí	Betametasona	2 3 días	15 días	36
No			14 horas	34
No			1 hora	33
Inmadurez extrema, h	Sí	Betametasona	1 16 horas	29
No			3 horas	33
Inmadurez extrema, s	No		30 minutos	24
Prematuridad extrema, No			4 días	24
Sí	Betametasona	2 2 días	6 días	32
Sí	Betametasona	2 3 días	4 días	34
Shock séptico, Incompa	No		1 hora	30
No			2 horas	33
Sí	Betametasona	2 4 días	7 días	30
Sí	Betametasona	2 2 días	3 días	34
Prematuridad extrema, No			4 horas	24





Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINOS MENORES DE 35 SEMANAS Y SU RELACIÓN
CON LA APLICACIÓN DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL
EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO,
AREQUIPA, 2017”**

Proyecto de tesis presentado por el
Bachiller:

Rivera Carrillo, José María

Para optar el Título Profesional de
Médico Cirujano

Asesor: Dr. Sánchez Pérez, Ronald

Arequipa - Perú

2018

I. PREÁMBULO:

Transcurría el mes de Octubre del año 1972, cuando la Revista Pediatrics publica un artículo de investigación titulado: “*A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*”, que fue elaborado por Liggins GC y Howie RN. Se trata de un ensayo controlado en el que se evalúa el tratamiento con glucocorticoides antenatal para prevención del síndrome de distrés respiratorio en prematuros. Se aplicó betametasona como terapia antenatal a 282 mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro o partos programados para antes de las 37 semanas de gestación, se pensaba acelerar la maduración pulmonar con lo que se esperaba disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria. Se obtuvo evidente disminución en la frecuencia de aparición del síndrome de dificultad respiratoria y en la mortalidad neonatal.

Se trata de la primera publicación relacionada al tema de la corticoterapia antenatal que sirvió de antecedente investigativo para múltiples estudios posteriores. Y a partir del cual se pudo establecer a la terapia antenatal como procedimiento de rutina en madres con amenazas de parto pretérmino.

En el Hospital General Honorio Delgado se aplica como protocolo la corticoterapia antenatal a todas las madres gestantes con amenaza de parto pretérmino y cuya edad gestacional sea menor a 34 semanas, o con patologías que puedan adelantar el término de la gestación.

Los beneficios de la terapia con corticoides antenatales está establecida ampliamente en la literatura. Además, es evidente la gran afluencia de pacientes prematuros en UCIN y las complicaciones relacionadas a la prematuridad, principalmente respiratorias. Sin embargo, no se tiene un registro claro sobre la aplicación de corticoterapia antenatal en estos recién nacidos en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación:

1.1 Enunciado del problema:

¿Cuál es la relación entre la evolución clínica a corto plazo de recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas y las características de la aplicación de la corticoterapia antenatal en el Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, Enero – Diciembre, 2017?

1.2 Descripción del problema:

1.2.1. Área del conocimiento

- a. **Área general:** Ciencias de la Salud
- b. **Área específica:** Medicina Humana
- c. **Especialidad:** Neonatología
- d. **Línea:** Corticoterapia antenatal y Recién Nacido Pretérmino.

1.2.2. Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Corticoterapia Antenatal	Historia Clínica Materna	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Edad gestacional (FUM o Ecografía)	Historia Clínica Materna	<ul style="list-style-type: none"> • 23 semanas a 27 semanas y 6 días • 28 semanas a 33 semanas y 6 días • 34 semanas a 36 semanas y 6 días • 37 semanas a más 	Cuantitativa Continua
Edad gestacional (Examen físico)	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • <28 semanas • 28 semanas a 31 semanas y 6 días • 32 semanas a 34 semanas y 6 días 	Cuantitativa Continua
Horas/Días de hospitalización antes del nacimiento	Historia Clínica Materna	<ul style="list-style-type: none"> • <24 horas • 24 horas a 7 días • >7 días 	Cuantitativa Continua
Corticoide	Kárdex de enfermería	<ul style="list-style-type: none"> • Betametasona 	Cualitativa

antenatal aplicado		<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona • Otros 	Nominal
Número de dosis de corticoide antenatal aplicadas	Kárdex de enfermería	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • Otra 	Cuantitativa Discreta
Tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoide antenatal hasta el nacimiento	Kárdex de enfermería	<ul style="list-style-type: none"> • <24 horas • 24 horas a 7 días • >7 días 	Cuantitativa Continua
Peso al nacer	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • <1000 gramos • 1000 gramos a 1499 gramos • 1500 gramos a 2499 gramos • 2500 gramos a 2999 gramos 	Cuantitativa Continua
Enfermedad de Membrana Hialina	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Displasia Broncopulmonar	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Hemorragia Intraventricular	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Enterocolitis Necrotizante	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Uso de Surfactante Exógeno	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Ventilación Mecánica	Historia Clínica Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Días de hospitalización del Neonato	Libro de registro de Altas	<ul style="list-style-type: none"> • <7 días • 7 a 13 días • 14 a 20 días • 21 a 28 días • >28 días 	Cuantitativa Continua
Recién Nacido Fallecido	Libro de registro de fallecidos	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Cualitativa Nominal
Causa de muerte	Hoja Sumario	<ul style="list-style-type: none"> • Especificar la causa principal de muerte 	Cualitativa Nominal

1.2.3. Interrogantes básicas:

- a. ¿Existe relación entre la aplicación de corticoterapia antenatal y el desarrollo de complicaciones en el recién nacido pretérmino menores de 35 semanas?
- b. ¿De qué manera influye el tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoide antenatal hasta el nacimiento en la evolución del neonato prematuro?
- c. ¿Existe relación entre el número de dosis de corticoides aplicados a la madre y el desarrollo de complicaciones en neonatos prematuros menores de 35 semanas?
- d. ¿Cuáles son las diferencias clínicas entre los neonatos prematuros menores de 35 semanas que recibieron corticoides antenatales y los que no?
- e. ¿La terapia con corticoides antenatales guarda relación con el número de días de hospitalización de los recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas?
- f. ¿Cuál es la morbilidad a corto plazo de los neonatos prematuros menores de 35 semanas que recibieron corticoides antenatales y los que no?

1.2.4. **Tipo de investigación:** Analítica.

1.2.5. **Diseño de investigación:** Observacional, retrospectivo y longitudinal.

1.2.6. **Nivel de investigación:** Descriptivo Correlacional.

1.3 **Justificación del problema:**

1.3.1. **Justificación Científica:** Aunque la evidencia sobre la eficacia de la terapia corticosteroide antenatal es clara, aún hay algunos puntos controversiales en su aplicación y efectos, como el número de dosis necesarias para que el tratamiento sea efectivo, el tiempo transcurrido entre la aplicación de la última dosis y el nacimiento, la edad gestacional en el momento de la aplicación del tratamiento, y sobre los efectos, posiblemente adversos, a largo plazo en relación al desarrollo neuronal y rendimiento intelectual. Todos

estos puntos hacen de este tema, un área fértil para posteriores estudios e investigaciones.

1.3.2. **Justificación Contemporánea:** Actualmente no se cuenta con datos estadísticos que indiquen la frecuencia del uso del tratamiento corticosteroide antenatal en el Hospital Regional Honorio Delgado; Además en los formatos de Historia Clínica Neonatal no se cuenta con un ítem específico que recolecte información acerca del uso de corticoides antenatales. Por este motivo es necesario realizar investigación dirigida a la recolección de datos que demuestren la importancia de mantener estadísticas actualizadas respecto a la Corticoterapia antenatal, debido a que esta puede jugar un papel determinante en el futuro de los recién nacidos pretérminos, mediante la prevención de complicaciones frecuentes en esta población.

1.3.3. **Interés Personal:** Se realiza este trabajo en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa para reproducir y replicar los resultados hallados en estudios realizados alrededor del mundo, enfocándonos en el efecto directo de la corticoterapia antenatal sobre el Recién Nacido. De esta manera se dejará un antecedente ajustado a nuestra realidad, que posibilitará la ejecución de posteriores investigaciones sobre el tema en mención.

2. MARCO CONCEPTUAL:

CORTICOIDES:

Se trata de un grupo farmacológico con efecto antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor. El cortisol, hormona natural de la cuál derivan, se produce en la corteza adrenal estimulada principalmente por el estrés físico y emocional [1], multiplicando su concentración de 10 a 15 veces sus valores normales [2].

Clasificación: Según su efecto terapéutico (duración) [3].

- **Corta:** 6 a 12 horas, Hidrocortisona.
- **Intermedia:** 12 a 36 horas, Prednisona, Metilprednisolona.
- **Prolongada:** 36 a 72 horas, Dexametasona, Betametasona.

CORTICOIDES COMO TERAPIA ANTENATAL PARA LA PREVENCIÓN DE SINDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO:

En 1972 se realizó el primer ensayo controlado con glucocorticoides como terapia antenatal en mujeres con riesgo de parto prematuro, se obtuvo una reducción significativa de la incidencia y gravedad del Síndrome de Dificultad Respiratoria [4]. Se realizan múltiples estudios sobre la eficacia de la terapia antenatal con corticoides, demostrando siempre que se disminuye significativamente la incidencia del Síndrome de Distrés Respiratorio, en comparación con los prematuros que no recibieron dicha terapia. Así lo demuestra un metaanálisis realizado el 2017 [5]:

- Reducción de Síndrome Dificultad Respiratoria (RR 0.66; IC de 95%: 0,56-0,77)
- Reducción de la necesidad de Ventilación mecánica (RR 0.68; IC de 95%: 0,56-0,84)

CORTICOIDES COMO TERAPIA ANTENATAL PARA LA PREVENCIÓN DE OTRAS COMPLICACIONES DEL PREMATURO

Se evidencia que la corticoterapia antenatal brinda estabilidad circulatoria, por lo que reduce la incidencia de otras complicaciones frecuentes del recién nacido prematuro como: Hemorragia Intraventricular, Infección Neonatal y Enterocolitis Necrotizante [5]:

- Reducción de Hemorragia Intraventricular (RR 0,55; IC:95% 0.4-0.76)
- Reducción de Enterocolitis Necrotizante (RR 0.5; IC:95% 0.32-0.78)

- Infección sistémica en las primeras 48 horas de vida (RR 0.6; IC:95% 0.41-0.88)

Además, se logra demostrar también que la exposición de los prematuros a Betametasona prenatal aumenta la presión arterial media, la tasa de filtración glomerular y la actividad renal de Na, K-ATPasa [6].

MADURACION PULMONAR FISIOLÓGICA:

El desarrollo pulmonar en el feto se divide en tres etapas: Pseudoglandular, Canalicular y Sacular. Es en la etapa Canalicular, que se da entre las 17 y 27 semanas de gestación, que el pulmón fetal se vuelve viable, ya que a las 22 semanas de gestación las células que originan la diferenciación de los neumocitos tipo I y II ya pueden ser reconocidas [8]. Es por este motivo, que los pulmones deben llegar fisiológicamente hasta un grado específico de maduración para que estos sean sensibles a la estimulación de los corticoides y su acción sea efectiva.

MECANISMO DE ACCIÓN:

La terapia con corticoides antes del parto acelera la diferenciación de ambos tipos de neumocitos. De esta manera se mejora la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso [9]. La diferenciación de los neumocitos, específicamente los neumocitos tipo 2, estimula la producción de elementos necesarios para la síntesis de surfactante: Proteínas tensioactivas y enzimas para síntesis de fosfolípidos [10]. Además se estimula el desarrollo de Receptores Beta en pulmones, que cumplen un rol en la liberación de surfactante y en la reabsorción de líquido del alveolo [10]. Los canales de Na, que también sirven para la absorción de líquido alveolar postnacimiento, son incrementados debido a la exposición a corticoides [11]. Los corticosteroides estimulan “La expresión de los genes reguladores del desarrollo y sus funciones fisiológicas” [12], lo que provoca la maduración pulmonar y otros tejidos [12].

TIEMPO DE ACCIÓN

Desde el primer ensayo realizado en 1972 se evidencia que la eficacia es reducida cuando el tratamiento es aplicado <24 horas antes del nacimiento y si este ocurre después de 7 días del tratamiento [5]. Sin embargo, existen algunas investigaciones cuyos resultados refieren que los efectos de la terapia empiezan a las pocas horas [19]. Por lo tanto, la terapia antenatal con corticoides no debe suspenderse si el parto

se anticipa antes de completar el esquema. Los niveles de ARNm de Surfactante Pulmonar disminuyen luego del retiro de Corticoide, al parecer su efecto bioquímico es reversible [13].

BETAMETASONA VS DEXAMETASONA VS OTROS

Regímenes estándar:

- **Betametasona:** Dos dosis de 12mg, vía intramuscular, cada 24 horas.
- **Dexametasona:** Cuatro dosis de 6mg, vía intramuscular, cada 12 horas.

Se acepta el uso de la Betametasona y Dexametasona, ya que ambas son efectivas. Existen ensayos que demuestran que no existen diferencias significativas entre ambas [20].

Otras drogas:

- Hidrocortisona: Cuatro dosis de 500mg, vía intravenosa, cada 12 horas.

Sin embargo, debería usarse sólo en caso de no disponer de Betametasona o Dexametasona [21], ya que la Hidrocortisona es fácilmente metabolizada en la placenta.

EDAD GESTACIONAL A APLICAR:

Un reciente metanálisis indica que se encuentran mayores reducciones de Síndrome de Dificultad Respiratoria, Hemorragia Intraventricular y la Mortalidad neonatal cuando los corticoides son administrados antes de las 34+0 semanas de gestación [5]. Debido a datos ya mencionados anteriormente (escasa cantidad de alvéolos primitivos), se espera que la aplicación de corticoides antenatales después de las 22+0 semanas sea efectiva. La aplicación de terapia antenatal de corticoides después de las 34 semanas es controvertida, debido a que el Síndrome de Dificultad Respiratoria es de bajo riesgo a partir de esta edad.

ALPS (Esteroides Antenatales en Pretérminos Tardíos): Gestantes con riesgo de parto pretérmino tardío (34+0 a 36+6 semanas de gestación) [16].

- Disminución significativa de tratamiento respiratorio neonatal en las primeras 72 horas.
- Disminución de complicaciones respiratorias, taquipnea transitoria del recién nacido, uso de surfactante y displasia broncopulmonar.

PARTO PRETÉRMINO:

Es aquel parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. Se trata de la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil.

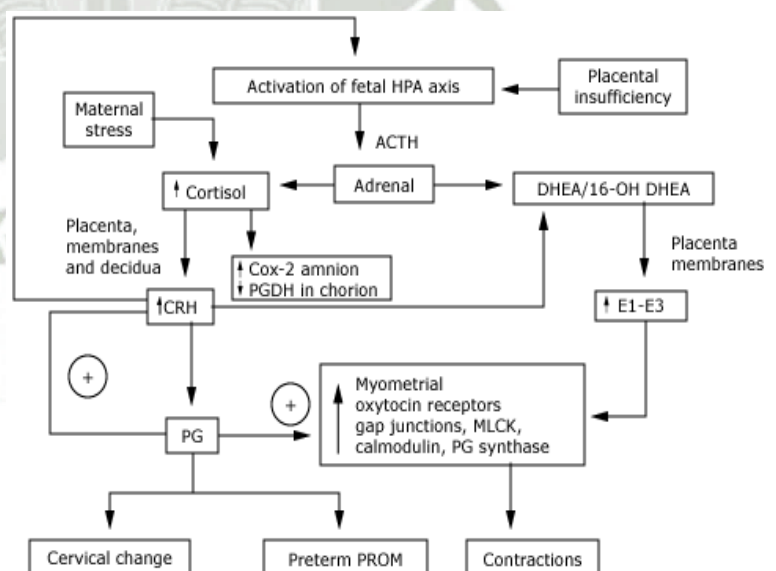
- Criterios de edad gestacional
 - Organización Mundial de la Salud
 - Pretérmino moderado a tardío: De 32 a <37 semanas
 - Muy prematuro: 28 a <32 semanas
 - Extremadamente prematuro: <28 semanas
 - Centro de Centro y Prevención de Enfermedades:
 - Pretérmino: <37 semanas
 - Pretérmino tardío: 34 a 36 semanas
 - Pretérmino temprano: <34 semanas
- Criterios de peso al nacimiento
 - Bajo peso al nacer: <2500 gramos
 - Muy bajo peso al nacer: <1500 gramos
 - Peso extremadamente bajo al nacer: <1000 gramos

FISIOPATOLOGÍA DEL PARTO PRETÉRMINO:

Se cree que son 4 vías que pueden precipitar el parto prematuro:

Activación prematura del eje hipotálamo-pituitario-adrenal materno o fetal:

Situaciones maternas pueden desencadenar la activación prematura de este eje y así producir el parto pretérmino, como son la depresión materna, estrés, estrés postraumático, ansiedad [23, 24, 25]. Mediante el aumento de la CRH, ACTH, cortisol y estrógenos y sus feedback



positivos estimulan el miometrio, receptores de oxitocina, prostaglandinas.

Respuesta inflamatoria exagerada e Infección:

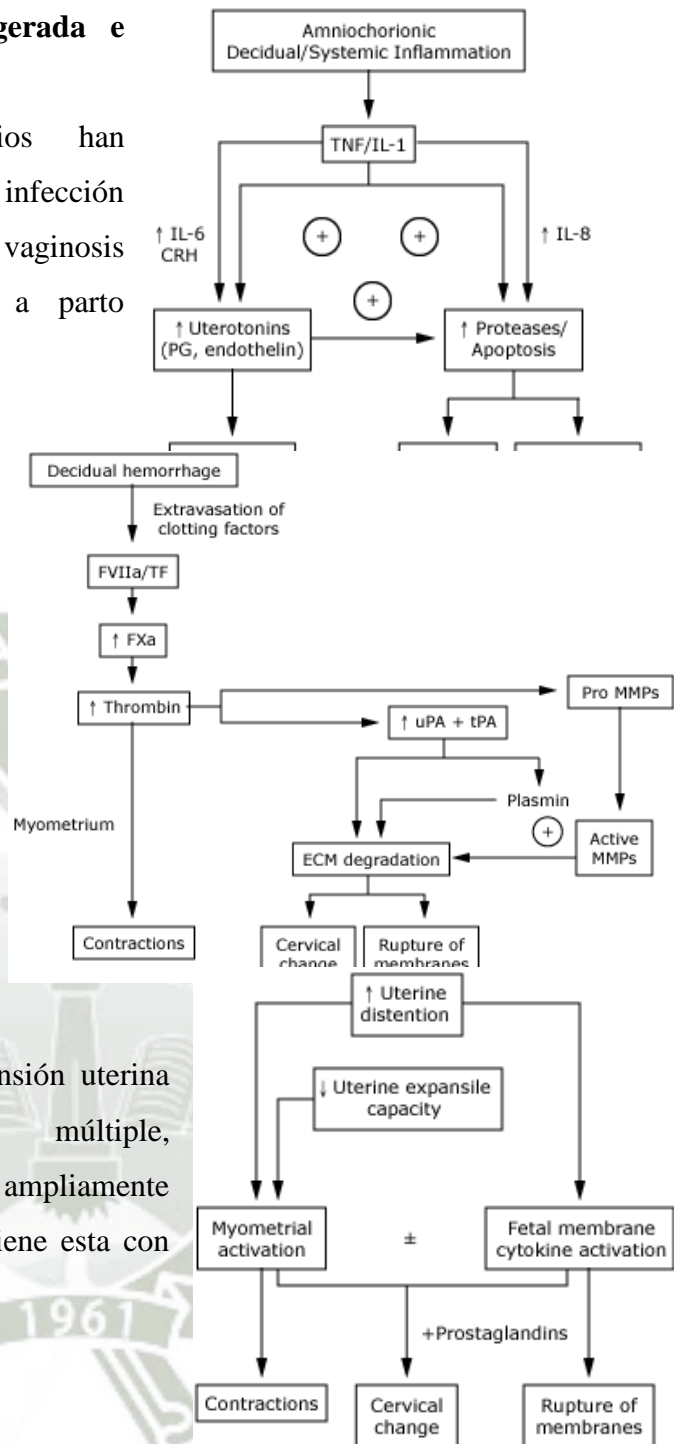
Gran cantidad de estudios han demostrado la presencia de infección materna (ITU, corioamnionitis, vaginosis bacteriana) está relacionada a parto pretérmino [26, 27].

Hemorragia decidual:

El desprendimiento placentario está muy asociado al parto pretérmino [28]. Puede presentarse como hemorragia vaginal o formación de hematoma retroplacentario.

Distensión uterina patológica:

Existen varias causas de distensión uterina anormal (Gestación múltiple, polihidramnios, etc). Está ampliamente documentado la relación que tiene esta con el Parto Pretérmino.



INCIDENCIA DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO

La incidencia aproximada en todo el mundo es de 11% (15 millones nacen prematuros al año) [29]. De los cuales:

- <28 semanas: 5% del total de prematuros.
- 28 a <32 semanas: 10% del total de prematuros.
- 32 a 36 semanas: 84% del total de prematuros.

COMPLICACIONES DEL PREMATURO:

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA (SDR):

O sólo Síndrome de Dificultad Respiratoria. Causado por la deficiencia de surfactante pulmonar en un pulmón que no ha alcanzado la madurez.

FISIOPATOLOGÍA:

La deficiencia o inadecuada acción de surfactante provoca inestabilidad al final de la espiración, disminución de la compliance pulmonar y un volumen pulmonar bajo debido a que existe una elevada tensión superficial. La deficiencia de agente tensioactivo provoca la inflamación del epitelio pulmonar, que puede llegar al edema pulmonar y acumulación de líquido en alveolos, debido a la inmadurez pulmonar no hay una adecuada absorción de este. Estos eventos fisiopatológicos desencadenan un inadecuado intercambio de gases: Hipoxemia, provocado además por presencia de atelectasias.

INCIDENCIA:

La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria guarda una relación inversamente proporcional con la edad gestacional. En un estudio del 2015, se obtiene que 93% de Recién Nacidos prematuros extremos desarrollan enfermedad de membrana hialina [30].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Se presentan a partir de los primeros minutos/horas de vida, con un curso progresivo, la administración de surfactante pulmonar exógeno y terapia con oxígeno (CPAP) cambia drásticamente la evolución del cuadro. Además, taquipnea, aleteo nasal, quejido espiratorio, retracciones intercostales, retracción xifoidea, cianosis.

EXÁMENES DE LABORATORIO Y RADIOGRAFÍAS:

- Radiografía con aspecto de vidrio esmerilado retículo granular y broncograma aéreo.

- Medición de gases arteriales: Hipoxemia que responde a la administración de oxígeno suplementario.

DIAGNÓSTICO:

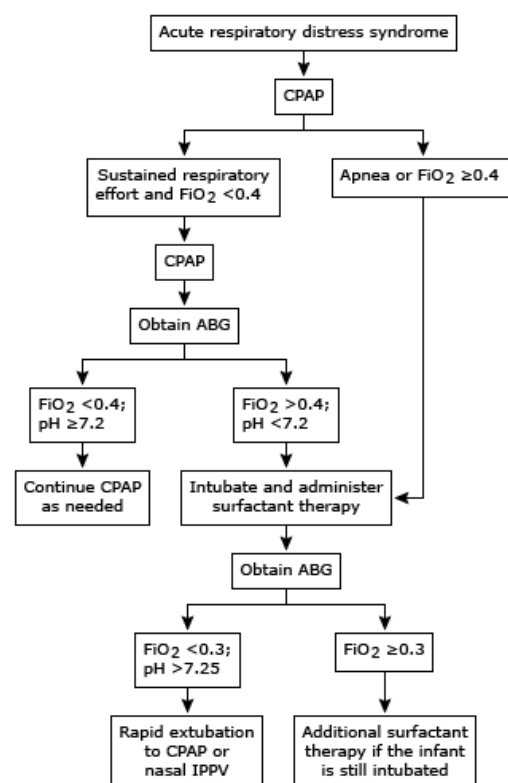
El diagnóstico es clínico, se trata de un recién nacido prematuro, que presenta dificultad respiratoria progresiva al poco tiempo de haber nacido y que presenta radiografías de tórax con un patrón de vidrio esmerilado con patrón retículo granular y broncograma aéreo.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

Corticoesteroides prenatal

Técnicas de Ventilación Asistida: Cuyo objetivo deberá ser la prevención de formación de atelectasias, por este motivo se deberá administrar soporte ventilatorio a todos los prematuros en riesgo de Síndrome de Distrés Respiratorio.

Presión Positiva Continua por la Vía Aérea: Es la intervención inicial preferida [31]. Varios estudios han demostrado que la oxigenoterapia por CPAP tiene menor mortalidad y menor riesgo de Displasia Broncopulmonar, incluso menor que el de la Intubación y aplicación de surfactante [32].



Terapia con surfactante exógeno: Se trata de una medida eficaz para la reducción de morbi-mortalidad del Síndrome de Distrés Respiratorio en prematuros. Pueden ser naturales (de origen bovino o porcino) y sintéticos. Se debe indicar en pacientes con

insuficiencia respiratoria grave persistente al CPAP, o presentan periodos de apnea severa [34].

DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

Se trata de una patología cuyas definiciones siguen en evolución. En 2001 el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) modificó las definiciones preexistentes, agregando a los criterios la Edad Gestacional y la gravedad de la enfermedad [35].

Criterios Diagnósticos de DBP (NICHD/NHLBI/ORD, 2000)

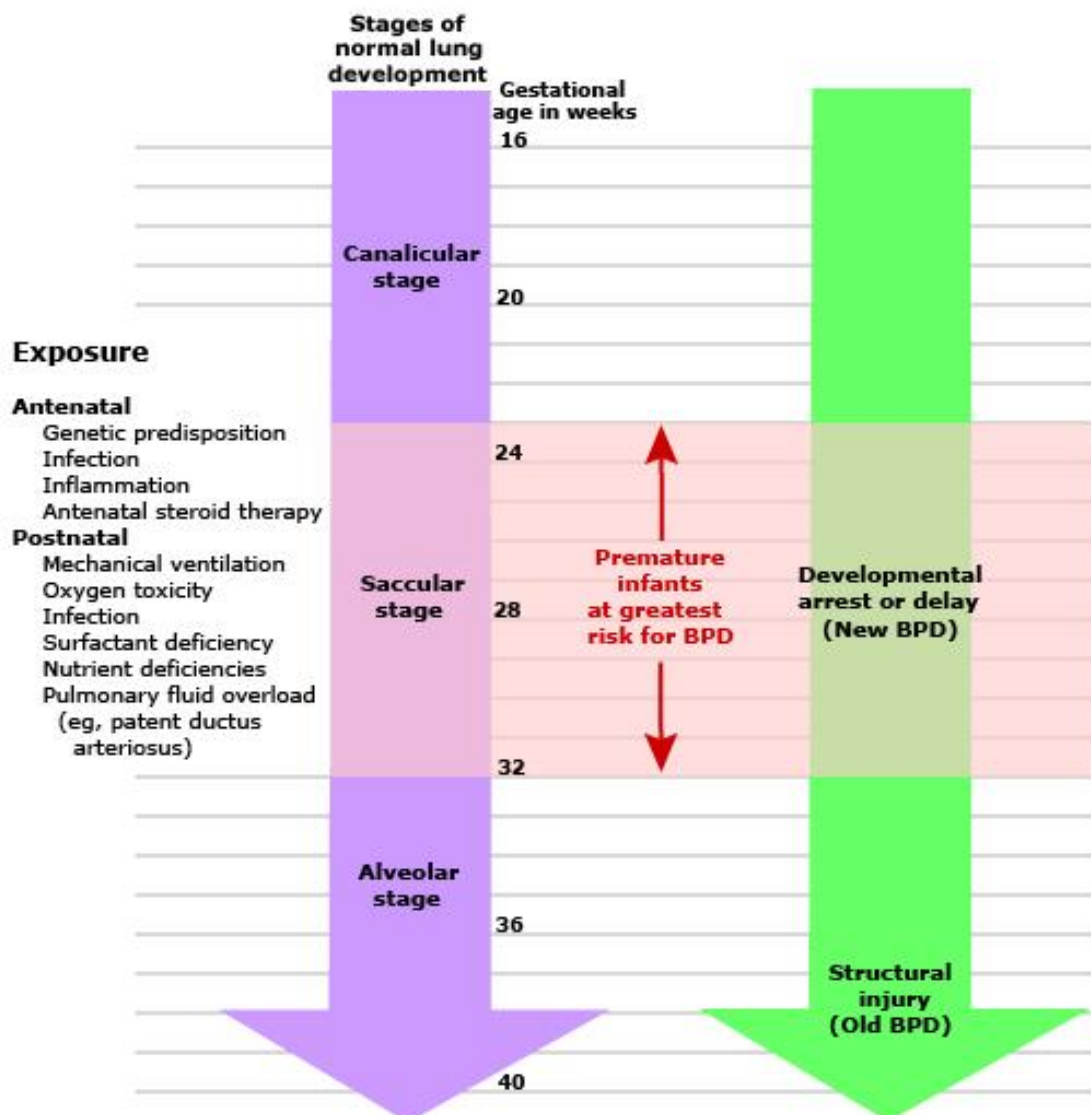
Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas edad corregida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	> 28 días, pero < 56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
Tratamiento con O₂ > 21% por más de 28 días		
DBP leve	Respirando aire ambiental a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP severa	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

FISIOPATOLOGÍA:

En recién nacidos de muy bajo peso, se evidencia alteración del desarrollo pulmonar, hay disminución del área de intercambio gaseoso debido a hipoplasia alveolar y disminución en la septación pulmonar [36].

Además alteración en la vasculogénesis pulmonar que conduce al desarrollo de hipertensión pulmonar. Se genera tejido elástico y engrosamiento del intersticio, que altera la septación y el desarrollo capilar.

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO:



Fuente: Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med 2007; 357:1946.

Patología multifactorial, desde factores prenatales a postnatales:

Prematuridad: La inmadurez del pulmón en el prematuro (tanto funcional como estructuralmente), aumenta el riesgo a que desarrolle lesiones y alteraciones microvasculares y alveolares.

Ventilación mecánica: Hay distensión exagerada de las vías respiratorias debido a grandes volúmenes tidales.

Toxicidad del Oxígeno: Daño celular causado por sobreproducción de radicales libres de Oxígeno.

Infección: Tanto infecciones prenatales como postnatales están asociadas a Displasia Broncopulmonar. La sepsis se asocia con mayor riesgo de Displasia Broncopulmonar [37].

Inflamación: Se evidencia que los lactantes que desarrollaron posteriormente DBP tuvieron una mayor concentración de factores proinflamatorios y quimiotácticos, activación del complemento, y movilización de neutrófilos a compartimentos intersticial y alveolar.

Deficiencia tardía de surfactante pulmonar: Al parecer los prematuros que requieren apoyo respiratorio tienen deficiencia transitoria de surfactante.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Son recién nacidos taquipneicos, se evidencia retracciones intercostales y subcostales, se auscultan sibilantes espiratorias dispersas.

Radiografía de tórax: Turbidez difusa y patrón intersticial grueso, correspondiente a atelectasia, inflamación o edema pulmonar. En DBP severa se puede evidenciar hiperinflación.

La mayoría de recién nacidos logran mejoría en los siguientes cuatro meses hasta que mantengan una oxigenación adecuada con el aire ambiental. La Hipertensión pulmonar es una complicación cada vez más frecuente en recién nacidos con DBP.

TRATAMIENTO

- **OXIGENOTERAPIA:**

- **Etapa Aguda**

- Considerar CPAP y surfactante antes de la Ventilación mecánica, y evitarlo en la medida de lo posible.
- Aplicar presiones pequeñas de volumen corriente (<4 a 5mL/Kg).
- Tiempo inspiratorio corto (0.3 a 0.5 seg) y Frecuencia respiratoria >40 por minuto.
- PaCO₂ entre 45 y 60mmHg
- SatO₂ entre 87 y 92%
- Retiro de Ventilación mecánica precoz, se debe usar Xantinas.

Etapa crónica:

- Evitar la hipoxemia (SatO₂ >90%), ya que puede afectar el progreso ponderal y se puede llevar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar e Hipertensión pulmonar.
- Es fundamental, retirar el Oxígeno si es que ya no se necesita.
- En Ventilación mecánica: Mayor tiempo inspiratorio, mayores volúmenes corrientes con frecuencias respiratorias bajas.
- PaCO₂ se recomienda sobre 50 mmHg.

FÁRMACOS:

- Furosemida: Disminuye resistencia pulmonar de forma aguda. Usar sólo en episodios de descompensación aguda y por periodos cortos.
- b-Adrenérgicos: Como el Salbutamol reducen la resistencia pulmonar transitoriamente. Por lo que se indica en descompensaciones agudas.
- Corticoides: Se usa con más frecuencia la Dexamentasona, ya que presenta mejoría clínica, acortando el tiempo de ventilación mecánica.
- Se usa también corticoides inhalados como Beclometasona (50ug c/8h) y Budesonida (100ug c/12h).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1 A NIVEL NACIONAL

Título 1: Efectos respiratorios y somatométricos en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron corticoterapia de esquema múltiple versus único en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013.

Autor: Amparo Choque Sánchez

Lugar y año de publicación: Arequipa, Perú. 2014.

Resumen: “OBJETIVO: Comparar los efectos respiratorios y somatométricos del esquema de corticoterapia múltiple versus único en recién nacidos de madres con parto pretérmino – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2013. Se llevó a cabo en el Servicio de Obstetricia del HRHDE, Se evaluó: frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, peso al nacer, talla al nacer y perímetro cefálico al nacer. RESULTADOS: Hay menor frecuencia de casos de síndrome de dificultad respiratoria en terapia con esquema múltiple de coricoides prenatales, que en

esquema único. **CONCLUSIÓN:** El esquema múltiple de corticoides prenatales, debe ser considerado para mujeres que han recibido un curso inicial de corticoides prenatales siete o más días previamente, y que permanecen en riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación.” [38]

Cita en Vancouver: Choque Sánchez, Amparo. Efectos respiratorios y somatométricos en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron corticoterapia de esquema múltiple versus único en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013 [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2014.

Título 2: Administración de corticoides antenatales y su relación con su morbi-mortalidad en el recién nacido Instituto Materno Perinatal 2014

Autor: Ana Isabel López Vásquez

Lugar y año de publicación: Lima, Perú. 2015.

Resumen: “Objetivo: Identificar la relación entre tiempo de administración de corticoides antenatales y morbilidad en recién nacidos ≤ 34 semanas en la UCIN del INMP. La población estuvo constituida por RN entre 26 y 34 semana, hospitalizados en la UCIN y que recibieron corticoides antenatales durante los 7 días previos al parto. Resultados: Se estudiaron a 71 RN. No se encontró relación entre tiempo de administración de corticoides con EMH, TTRN, SAP, HIV, morbilidad precoz, uso de surfactante, y asistencia respiratoria fase I, II o III. Tampoco hubo correlación entre tiempo de administración de corticoides con PN y EG. Conclusiones: No se encontró relación entre tiempo de administración de corticoides con morbilidad precoz, procedimientos invasivos, peso de nacimiento y edad gestacional.” [39].

Cita de Vancouver: López Vásquez, Ana Isabel. Administración de corticoides antenatales y su relación con su morbi-mortalidad en el recién nacido Instituto Materno Perinatal 2014 [Tesis para optar al Título de Especialista en Pediatría]. Lima: Universidad de San Martín de Porres; 2015.

3.2 A NIVEL INTERNACIONAL:

Título 3: Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate.

Autores: O. López-Suárez, C. García-Magán, R. Saborido-Fiano, A. Pérez-Munuzuri, A. Bana-Souto, M.L. Couce-Pico.

Lugar y año de publicación: Santiago de Compostela, La Coruña, España. 2013.

Resumen: “Aunque se conoce la efectividad de la corticoterapia materna para la maduración pulmonar fetal en prematuros, no hay seguridad acerca del tiempo en que el tratamiento continúa siendo efectivo. **Objetivos:** Relacionar el tiempo transcurrido desde la administración de glucocorticoides maternos, y la necesidad o no de surfactante, y a partir de qué punto se debería considerar la repetición de las dosis de corticoides maternos. Se incluyeron 91 prematuros de ≤ 32 semanas y/o ≤ 1.500 g (límite 34 + 6 semanas) cuyas madres habían recibido una pauta completa de corticoides. En los pacientes de 27-34 + 6 semanas, comprobamos que a mayor tiempo transcurrido entre el parto y la administración de corticoides, mayor probabilidad de necesitar tratamiento con surfactante ($p = 0,027$). La curva ROC calculada determinó un punto de corte de 8 días a partir del cual debería valorarse el repetir la dosis de corticoide.” [40]

Cita de Vancouver: López-Suárez O, García-Magán C, Saborido-Fiano R, Pérez-Munuzuri A, Bana-Souto A, Couce-Pico ML. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. An Pediatr (Barc). 2014;81:120---124.

Título 4: Corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar del feto en mujeres con riesgo de parto prematuro.

Autores: Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR

Lugar y año de publicación: Liverpool, Reino Unido. 2017.

Resumen: “**OBJETIVOS:** Evaluar los efectos de la administración de corticosteroides a la madre antes del parto prematuro previsto sobre la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal, la mortalidad y la morbilidad maternas y sobre el niño en etapas posteriores de la vida. **MÉTODOS DE BÚSQUEDA:** Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos Cochrane de Embarazo y Parto y en las listas de referencias de los estudios recuperados. **RESULTADOS PRINCIPALES:** Esta actualización incluye 30 estudios (7774 mujeres y 8158 bebés). El tratamiento con corticosteroides prenatales (comparado con placebo o ningún tratamiento) se relaciona con una reducción en los resultados adversos más graves relacionados con la prematuridad: muerte perinatal, muerte neonatal, SDR, SDR moderado / severo, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, necesidad de

ventilación mecánica e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida. No se observó un aumento en el riesgo de muerte materna. **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:** La evidencia de esta actualización respalda el uso continuo de un solo ciclo de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar del feto en mujeres con riesgo de parto prematuro. Un único ciclo de corticosteroides prenatales podría considerarse una rutina para el parto prematuro. Es importante señalar que la mayoría de la evidencia proviene de países de altos ingresos y entornos hospitalarios. También hay pocos datos sobre los riesgos y beneficios de los corticosteroides prenatales en embarazos múltiples y otros grupos obstétricos de alto riesgo. También se requiere información adicional sobre el intervalo óptimo dosis-a-nacimiento y el uso óptimo de corticosteroides. Se necesitan estudios de seguimiento sobre la infancia y la edad adulta, en particular en los grupos de pretérminos tardíos y a término.” [5].

Cita de Vancouver: Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.

4. OBJETIVOS:

4.1 **GENERAL:** Establecer la relación entre la aplicación de corticoterapia antenatal y el desarrollo de complicaciones de los recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

4.2 ESPECÍFICOS:

4.2.1. Identificar la influencia que ejerce el número de dosis aplicadas de corticoterapia antenatal en la aparición de complicaciones neonatales en pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

4.2.2. Identificar la influencia que ejerce el tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoide antenatal hasta el nacimiento en la aparición de complicaciones neonatales en pretérminos menores de 35 semanas en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

4.2.3. Reconocer las diferencias clínicas entre los neonatos prematuros menores de 35 semanas que recibieron corticoides antenatales y los que

no recibieron dicha terapia en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.

- 4.2.4. Comparar la morbilidad/mortalidad desarrollada a corto plazo en neonatos prematuros menores de 35 semanas que recibieron y no recibieron corticoterapia antenatal en el Hospital Regional Honorio Delgado en el año 2017.



III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación:

1.1 Técnica:

Será la observación documental, se extraerán los datos requeridos y especificados en la operacionalización de variables de las Historias Clínicas de recién nacidos prematuros y sus progenitoras.

1.2 Instrumento: “Fichas de Observación y Recolección de Datos” que incluye los ítems mencionados en la operacionalización de variables.

1.3 Materiales de Verificación:

1.3.1. Historias Clínicas: De Recién Nacidos Prematuros en el Hospital General Honorio Delgado de Enero a Diciembre del año 2017. Y de sus respectivas progenitoras durante su periodo de gestación.

1.3.2. Fotocopias de la “Ficha de Observación y Recolección de Datos”.

1.3.3. Computadora ASUS X550LC con sistema operativo Windows 8 Single Language 64 bits y con procesador de texto Microsoft Word 2016.

1.3.4. Soporte estadístico SPSS for Windows.

1.3.5. Impresora Brother BT500

1.3.6. Útiles de escritorio: Papel Bulky, papel Bond, lapiceros azul y rojo, corrector, engrapadora.

2. Campo de verificación:

2.1 Ubicación espacial: Se ejecutará en el Servicio de Neonatología, Servicio de Obstetricia y Oficina de Estadística del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, se incluirán las siguientes áreas: Atención Inmediata, Recién Nacidos A, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Sala de Partos, Sala de Operaciones, Hospitalización de Obstetricia.

2.2 Ubicación temporal: Periodo comprendido entre los meses de Enero y Diciembre del año 2017.

2.3 Unidades de estudio: Historias Clínicas Neonatales de pacientes del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa con diagnóstico de Recién Nacido Pretérmino menores de 35 semanas. Historias Clínicas Obstétricas

de las progenitoras de dichos Recién Nacidos, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

2.4 Población: Todas las Historias Clínicas de Recién Nacidos atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa.

2.4.1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes del Servicio de Neonatología nacidos entre los meses de Enero y Diciembre del 2017.
- b. Pacientes del Servicio de Neonatología con diagnóstico de Recién Nacido Prétermino con edad gestacional por examen físico menores de 35 semanas.

2.4.2. Criterios de exclusión:

- a. Pacientes hospitalizados en Neonatología que no nacieron en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.
- b. Presencia de malformación fetal severa.
- c. Pacientes del Servicio de Neonatología cuyas madres hayan recibido terapia con corticoides sistémicos no correspondiente a corticoterapia antenatal durante el embarazo.
- d. Pacientes cuyas madres hayan sido diagnosticadas de corioamnionitis en su última gestación.

3. Estrategia de recolección de datos:

3.1 Organización:

- 3.1.1.** Solicitud dirigida a las autoridades del Hospital Regional Honorio Delgado y a los Directores y Jefes de Departamento de los Servicios de Ginecología y Obstetricia y del Servicio de Neonatología para autorización de realización de investigación haciendo uso de historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados en sus respectivos servicios durante el año 2017 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
- 3.1.2.** Coordinaciones internas y externas varias.
- 3.1.3.** Posteriormente se ubicará las Historias Clínicas Neonatales que cumplan con los criterios de inclusión y los criterios de exclusión y también las Historias Clínicas de sus progenitoras.
- 3.1.4.** Se extraerán los datos sobre la “Ficha de Observación y Recolección de datos”.

3.2 Recursos:

3.2.1. Recursos Humanos:

- a. **Investigador:** José María Rivera Carrillo
- b. **Asesor:** Dr. Ronald Sánchez Pérez

3.2.2. Recursos Materiales:

- a. Fotocopias de la “Ficha de Observación y Recolección de Datos”.
- b. Computadora ASUS X550LC con sistema operativo Windows 8 Single Language 64 bits y con procesador de texto Microsoft Word 2016.
- c. Soporte estadístico SPSS for Windows.
- d. Impresora Brother BT500
- e. Útiles de escritorio: Papel Bulky, papel Bond, lapiceros azul y rojo, corrector, engrapadora.

3.2.3. Recursos Financieros: Financiamiento independiente.

3.3 Criterios para manejo de resultados:

3.3.1. Plan de procesamiento: Luego de la recolección de datos se sistematizará la información extraída de las Historias Clínicas desarrollando una Matriz de Datos y procesados en el programa SPSS (Statistical Package for de Social Sciences). De esta manera se obtendrán cuadros y gráficos asociando las variables con las que se trabajará.

3.3.2. Estadística descriptiva: Se aplicarán medidas de tendencia central: media, mediana. Y medidas de dispersión: Desviación estándar.

3.3.3. Estadística analítica:

- a. **Chi cuadrado:** Para las variables cualitativas
- b. **T de Student:** Para las variables cuantitativas

Se usará el programa SPSS (Statistical Package for de Social Sciences). Se evaluará la significancia de los resultados según los valores de p (Se aceptará cuando $p < \alpha = 0.05$).

IV. ORGANIZACIÓN

Actividades	1 - 7 Diciembre	8 - 14 Diciembre	15 - 21 Diciembre	22 - 31 Diciembre	1 - 7 Enero	8 - 14 Enero	15 - 21 Enero	22 - 31 Enero	1 - 7 Febrero	8 - 14 Febrero	15 - 21 Febrero	21 - 28 Febrero	1 - 7 Marzo	8 - 14 Marzo
Búsqueda bibliográfica	■													
Sistematización de bibliografía			■											
Redacción de proyecto			■											
Aprobación proyecto por asesor			■											
Dictamen de comité de ética de investigación							■	■						
Ejecución de proyecto									■	■				
Recolección de datos											■			
Estructuración de resultados												■		
Informe final														■

V. REFERENCIAS

1. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*, 8th ed. New York: McGraw Hill; 2007.
2. Schimmer BP, Parker KL.. Hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acción de las hormonas adrenocorticales. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11va ed. New York: McGraw Hill; 2006. pp. 1587-1612.
3. Serra HA, Antúnez PB, Devoto FM, Tessler J. Glucocorticoides. Zieher LM, Alvano SA, Iannantuono R, Serra HA (eds). *Colección de farmacología: farmacología del dolor y la inflamación*, 2da ed. Buenos Aires: Editorial Ursino; 1998. pp. 61-74.
4. 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.
5. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
6. Smith LM, Altamirano AK, Ervin MG, et al. Prenatal glucocorticoid exposure and postnatal adaptation in premature newborn baboons ventilated for six days. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1688.
7. Chrousos G.. Adrenocorticoesteroides y sus antagonistas. Katzung B., Masters S., Trevor A. (eds). *Farmacología básica y clínica*, 2da ed. San Francisco: McGraw Hill; 2009. pp. 681-689.
8. Torres-Pereyra J. Maturana A. Maduración Pulmonar fetal. Edición Servicio de Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile 2001.
9. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, et al. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:308.
10. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:254.
11. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108:345.

12. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:448.
13. Vidaeff AC, Ramin SM, Gilstrap LC 3rd, Alcorn JL. In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:155.
14. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 127:715.
15. Gyamfi-Bannerman C. 1: Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:S2.
16. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I, Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331:662.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:B13.
18. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003; 102:352.
19. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD006764.
20. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol* 2001; 21:456.
21. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975; 56:1548.
22. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol* 1992; 11:32.

23. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24:146.
24. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord* 2014; 159:103.
25. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:423.
26. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116:1315.
27. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991; 78:14.
28. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/
29. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, y col. Resultados neonatales de bebés extremadamente prematuros de la Red de Investigación Neonatal del NICHD. *Pediatría* 2010; 126: 443.
30. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114:697.
31. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5980.
32. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD005384.
33. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156.

34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723.
35. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710.
36. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; 123:1314.
37. Choque Sánchez, Amparo. Efectos respiratorios y somatométricos en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron corticoterapia de esquema múltiple versus único en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013 [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2014.
38. López Vásquez, Ana Isabel. Administración de corticoides antenatales y su relación con su morbi-mortalidad en el recién nacido Instituto Materno Perinatal 2014 [Tesis para optar al Título de Especialista en Pediatría]. Lima: Universidad de San Martín de Porres; 2015.
39. López-Suárez O, García-Magán C, Saborido-Fiano R, Pérez-Munuzuri A, Bana-Souto A, Couce-Pico ML. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. *An Peiatr (Barc)*. 2014;81:120---124.