

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



EFFECTOS 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

Presentado por la bachiller:

Amparo Choque Sánchez

Para optar el Título profesional de:

Médico – Cirujano

Arequipa-Perú

2014



A todos aquellos que estuvieron,
Que están y continúan a mi lado,
Mis amigos y familia,
En especial a mis padres y hermano
Por su apoyo incondicional.



“ Si podéis curar, curad;
Si no podéis curar, calmad,
Y si no podéis calmar, consolad. ”

Augusto Murri

ÍNDICE GENERAL

Índice	iv
Resumen	v
Abstract	vi
Introducción	1

CAPITULO I

Material y Métodos.....	4
-------------------------	---

CAPITULO II

Resultados.....	9
-----------------	---

CAPITULO III

Discusión y Comentarios.....	24
------------------------------	----

CAPITULO IV

Conclusiones.....	32
Recomendaciones.....	33
Bibliografía.....	34

ANEXOS

Ficha de Recolección de Datos.....	39
------------------------------------	----

Proyecto de Tesis.....40



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.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio comparativo, analítico que se llevó a cabo en el Servicio de Obstetricia del HRHDE, en el que se revisaron 90 historias clínicas de mujeres con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que recibieron corticoterapia esquema múltiple o único, así como historias clínicas de sus recién nacidos. Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos: frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, peso al nacer, talla al nacer y perímetro cefálico al nacer.

RESULTADOS: La terapia con esquema múltiple de corticoides prenatales, comparada con el esquema único, presenta una menor frecuencia de casos de síndrome de dificultad respiratoria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P= .0297$), así como un menor promedio de peso, talla y perímetro cefálico al nacer, no siendo estadísticamente significativa ninguna de estas diferencias.

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.

Palabras clave: parto pretérmino, corticoides prenatales, esquema múltiple, esquema único.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Compare somatometric and respiratory effects of multiple versus single corticosteroids scheme in newborns of mothers with preterm delivery - Regional Hospital Honorio Delgado Espinoza 2013.

STUDY DESIGN: Comparative analytical study, was carried out in the Department of Obstetrics HRHDE, in which medical records of 90 women diagnosed with preterm labor who received single or multiple corticosteroids therapy were reviewed, as well as the medical records of their newborns. The following clinical parameters were evaluated: frequency of respiratory distress syndrome, birth weight, birth length and head circumference at birth.

RESULTS: Therapy with multiple schema of antenatal steroids, compared with simple scheme presents a lower incidence of respiratory distress syndrome, and this difference was statistically significant if ($P = 0.0297$), and lower mean weight, height and perimeter cephalic at birth, these being no statistically significant differences.

CONCLUSION: Multiple schema antenatal steroids should be considered for women who have received an initial course of antenatal corticosteroids seven or more days previously and who remain at risk of preterm delivery before 34 weeks gestation.

Keywords: preterm delivery, antenatal steroids, multiple schema, single schema.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino, es un problema de salud mundial que contribuye en gran medida a la morbilidad y mortalidad neonatal. La administración de un curso de glucocorticoides prenatales a mujeres que están en riesgo de parto prematuro, reduce el riesgo de mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular. Sin embargo, algunas mujeres que reciben un curso de glucocorticoides pueden permanecer sin desencadenar el parto durante semanas. La ciencia básica y la investigación clínica, han sugerido que los beneficios de un curso de corticoides podrían disminuir con el tiempo. Por lo tanto, se han administrado varios ciclos de corticosteroides cada 7-14 días incluso antes de la finalización de estudios controlados aleatorizados [1].

En una revisión sistemática reciente, un curso único de glucocorticoides prenatales en comparación con placebo, redujo sustancialmente la incidencia de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis temprana [2]. El tratamiento con glucocorticoides prenatales, aumenta la eficacia del tratamiento con surfactante postnatal [3,4], reduce los costos del cuidado de la salud asociados al parto pretérmino y es probable que reduzca las tasas de discapacidad [2,5]. Los glucocorticoides, juegan un papel clave en la maduración y la diferenciación de los órganos del feto al final de la gestación, facilitando la transición exitosa de la vida fetal a la vida extrauterina [6]. Los glucocorticoides exógenos inducen prematuramente estas vías de maduración, con efectos no sólo en los pulmones, sino en muchos otros tejidos fetales [7].

Es común en muchos centros y en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado administrar dosis repetidas de glucocorticoides a las mujeres que no desencadenan el parto días después de un ciclo inicial. Esta práctica, es apoyada por el análisis de subgrupos de los ensayos aleatorios, que han sugerido que el beneficio clínico disminuye si el nacimiento se ha retrasado más de 7 días después del tratamiento [2,7]. Además, estudios en ovejas sugirieron que la maduración pulmonar fetal era máxima cuando los glucocorticoides se administraron durante varias semanas [8,9].

La eficacia de la repetición del tratamiento con glucocorticoides prenatales en humanos, fue confirmada en una revisión sistemática: Cochrane del 2007 con la participación de 5 ensayos y más de 2.000 mujeres [10]. Esta revisión encontró que los recién nacidos expuestos a cursos repetidos, en comparación con un solo curso de glucocorticoides prenatales, habían reducido los casos de enfermedad pulmonar neonatal y la morbilidad asociada. Se concluyó que estos beneficios a corto plazo, justificaban el uso de dosis repetidas de glucocorticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro.

A pesar de esta evidencia, el uso de cursos repetidos de glucocorticoides prenatales sigue siendo controvertido. Existe la preocupación de que la inducción prolongada de la diferenciación de los tejidos, pueda dar lugar a patrones inadecuados de crecimiento de los órganos del feto, con consecuencias a largo plazo. En experimentos con animales, la exposición a dosis repetidas o a altas dosis de glucocorticoides prenatales, se ha asociado con crecimiento fetal reducido y efectos adversos sobre el desarrollo del cerebro, la función neuroendocrina, la presión arterial y homeostasis de la glucosa [11]. Por lo tanto, es importante que tales efectos adversos sean tomados en cuenta al evaluar el beneficio general de la repetición prenatal con glucocorticoides.

Nuestro objetivo es ver si la administración semanal de glucocorticoides, muestra beneficios respiratorios a corto plazo y reduce al mínimo el riesgo de efectos adversos inmediatos en comparación con la administración única de glucocorticoides.

PROBLEMA

Comparar los efectos respiratorios y somatométricos del esquema de corticoterapia único versus múltiple en recién nacidos de madres con parto pretérmino – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2013.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

- Comparar los 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 2013.

2. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, promedio de peso, talla y circunferencia cefálica en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron esquema único de corticoterapia en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.
- Determinar la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, promedio de peso, talla y circunferencia cefálica en recién nacidos pretérmino cuyas madres recibieron esquema múltiple de corticoterapia en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.
- Realizar la comparación de las diferentes variables entre ambos grupos de pacientes.

HIPÓTESIS

Dado que: el esquema de corticoterapia múltiple es beneficioso y seguro en gestantes con riesgo de parto pretérmino, reduciendo más casos de enfermedad pulmonar neonatal y morbilidad asociada.

Es probable que: sea más eficaz que el esquema de corticoides único en gestantes con riesgo de parto pretérmino.



MATERIALES Y MÉTODOS

1. Técnicas, Instrumentos y Materiales de Verificación

1.1. Técnicas

Se utilizó la observación documental (revisión de expedientes clínicos) para la recolección de datos de los indicadores descritos en la operacionalización de variables.

1.2. Instrumentos

a. Instrumento Lógico

Ficha de Recolección de Datos: Consistió en una ficha de anotaciones en las cuales se consignaron todos los datos requeridos para alcanzar el objetivo (ver Anexo 1).

1.3. Materiales de Verificación

- Fotocopias de la Ficha de Recolección de Datos.
- Toshiba Notebook Intel Core i7 P55T-ASP5201SL 15,6"
- Impresora.
- Sistema Operativo Windows 8.1™ Home y procesador de texto Microsoft Word 2010.
- Soporte estadístico SPSS 21.0 for Windows.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Obstetricia (Hospitalización de Alto Riesgo, Sala de Partos, Sala de Operaciones) del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, capital del Departamento de Arequipa – Perú, donde se realizó la recolección de datos de las historias clínicas.

2.2. Ubicación temporal

Se trató de una investigación retrospectiva, debido a que se tomaron los datos de las Historias Clínicas de enero a diciembre del año 2013.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas de gestantes que fueron diagnosticadas de amenaza de trabajo de parto pretérmino en el 2013, que cumplieron con los criterios de inclusión y criterios de exclusión, así como las historias clínicas de sus recién nacidos.

a. Población

Todas las historias clínicas de gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa en el año 2013.

b. Criterios de Inclusión

- Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino desde enero hasta diciembre de 2013.
- Edad gestacional entre 24 semanas 0 días y 31 semanas 6 días, determinada por la fecha del último periodo menstrual y confirmada por ecografía del primer trimestre.
- Pacientes que durante su hospitalización hayan recibido uno o más cursos de betametasona.

c. Criterios de Exclusión

- Ruptura prematura de membranas.
- Madurez pulmonar fetal confirmada.
- Corioamnionitis
- Presencia de alguna malformación fetal severa.
- Estado fetal no tranquilizador.
- Gestante con diabetes mellitus.
- Uso de corticoides sistémicos durante el embarazo.

3. Estrategia de recolección de datos

3.1. Organización

Solicitud formal a la Facultad de Medicina Humana de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.

Planteamiento de Permiso del Director y al Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

3.2. Recursos

a. Recursos humanos

- El Autor: Srta. Amparo Choque Sánchez.
- El Tutor: Md. John Willy Turpo Prieto.
- Grupo recolector de datos.

b. Recursos Físicos

- Local del hospital.
- Ficha de anotaciones.

c. Recursos Financieros

- Financiado por el autor.

3.3. Validación de los instrumentos

El instrumento utilizado constó de una ficha de recolección de datos por lo que no requirió validación y únicamente se verificó que tuviera todos los datos posibles de encontrar en una historia clínica.

3.4. Criterios para el manejo de los resultados

a. A nivel de recolección

Para la recolección de datos se procedió a la ubicación de las Historias Clínicas de las gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino y de los recién nacidos, atendidos durante el periodo de estudio en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

b. A nivel de sistematización

Para el procesamiento de datos se procedió a transformar los datos al sistema digital y elaborar una Matriz de Datos Estadística para Windows. Se analizó la estadística descriptiva de frecuencias y porcentajes, de donde se obtuvieron las distribuciones y las asociaciones entre las variables, según indicaron los objetivos.

c. A nivel de estudio de datos

- Estadística descriptiva: Con la finalidad de asegurar que las características básicas fueran las mismas y, por ende, las diferencias obedecieran a las variables en estudio, la muestra debe distribuirse al azar entre los dos grupos. La primera parte del análisis fue de tipo descriptivo, caracterizando las variables bajo la forma de promedios (\pm Desviación Estándar) ó porcentajes. Las variables se llevaron a gráficos o tablas, según las características presentes.
- Estadística inferencial: Basados en los resultados obtenidos, para el análisis de comparación de los resultados se utilizó la prueba de χ^2 si las variables son cualitativas y la prueba t de Student si las variables son cuantitativas. Este procedimiento se realizó utilizando el programa informático Statistical Package for de Social Sciences (SPSS)[®] (SPSS, Inc., Chicago, IL) versión 21.0. Se aceptó significancia estadística ante valores de *P* menores o iguales a 0.05.



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 1

Características demográficas de las pacientes en ambos grupos

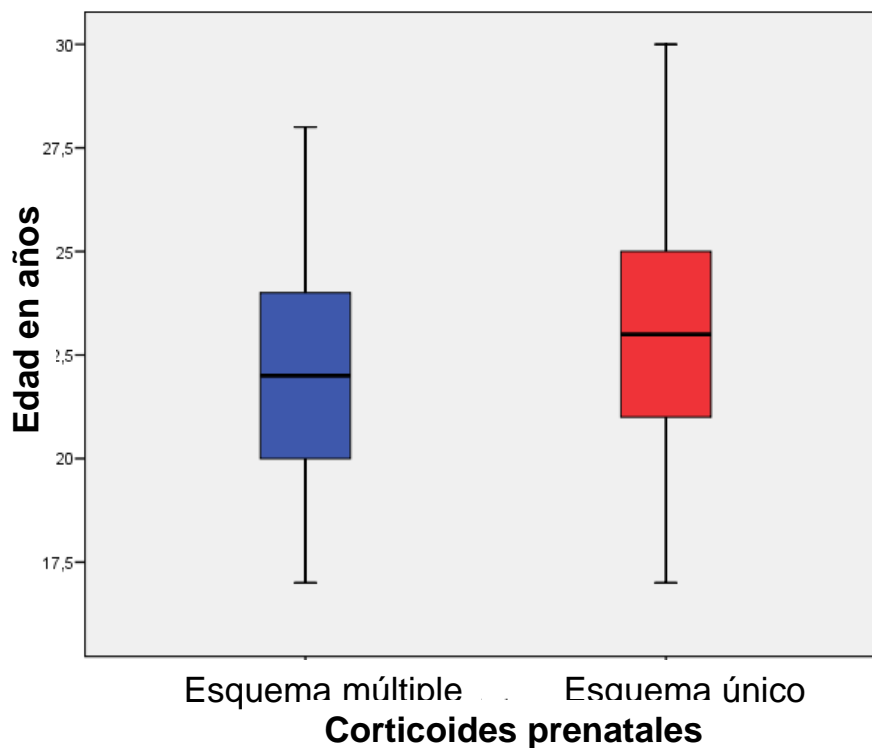
Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Edad (años)^a	22.04 ± 2.57	23.02 ± 2.71	.082

^a Datos se aprecian como media ± DE
Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 1

Características demográficas de las pacientes en ambos grupos



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 2

Paridad de las pacientes en ambos grupos

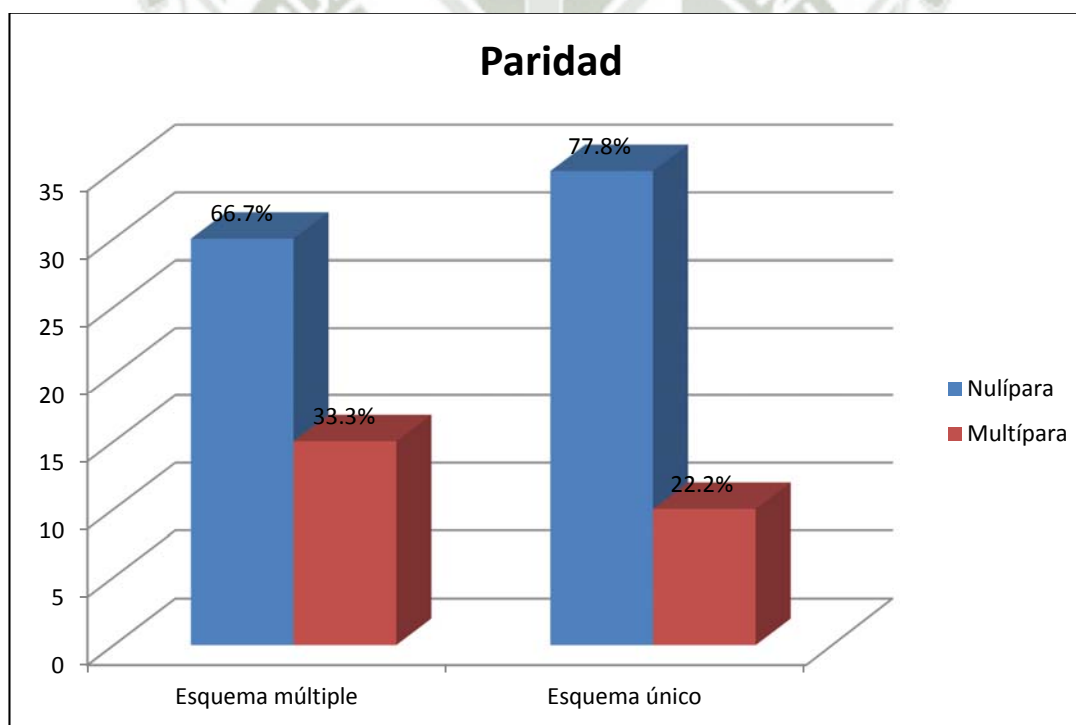
Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Paridad			
Nulípara	30 (66.7%)	35 (77.8%)	.24
Múltipara	15 (33.3%)	10 (22.2%)	

* Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 2

Paridad de las pacientes en ambos grupos



**EFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 3

Edad Gestacional de las pacientes en ambos grupos

Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Edad gestacional (en semanas) ^a	30.02 ± 2.63	29.11 ± 2.8	.12

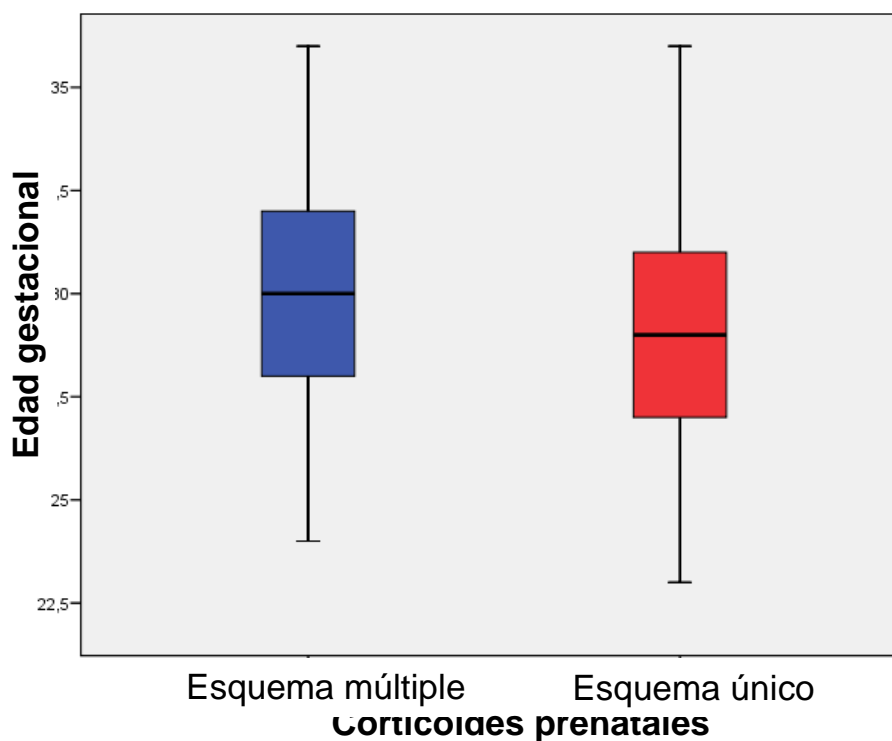
^a Datos se aprecian como media ± DE

* Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 3

Edad Gestacional de las pacientes en ambos grupos



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 4

Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos grupos

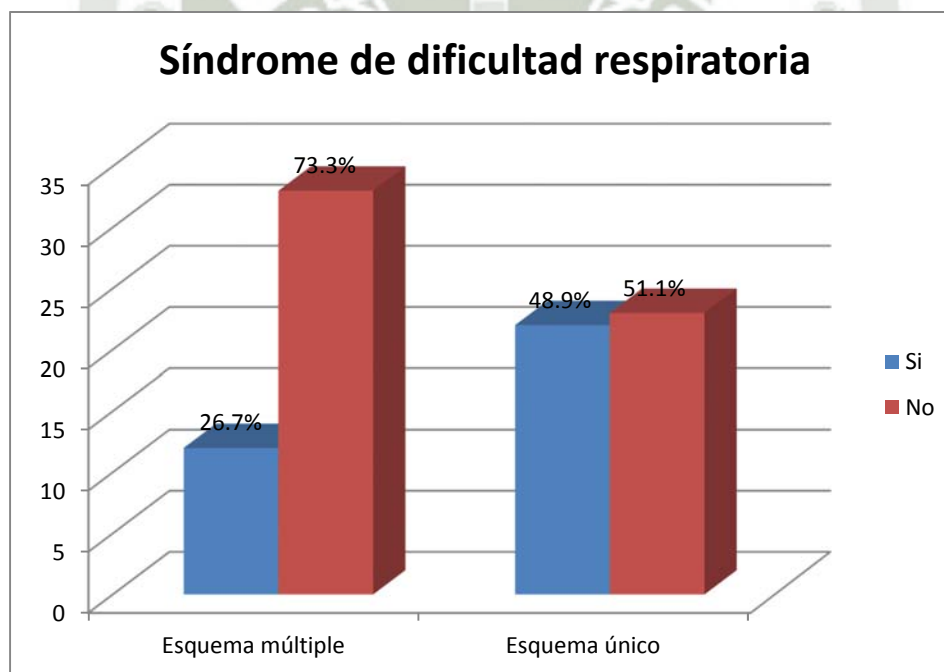
Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único(n=45)	Valor de P
Síndrome de dificultad respiratoria			
Si	12 (26.7%)	22 (48.9%)	.0297
No	33 (73.3%)	23 (51.1%)	

*Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 4

**Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos
grupos**



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 5

Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos grupos con relación a peso.

Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Peso al nacer (gramos)^a	1843 ± 567	1924 ± 638	.526

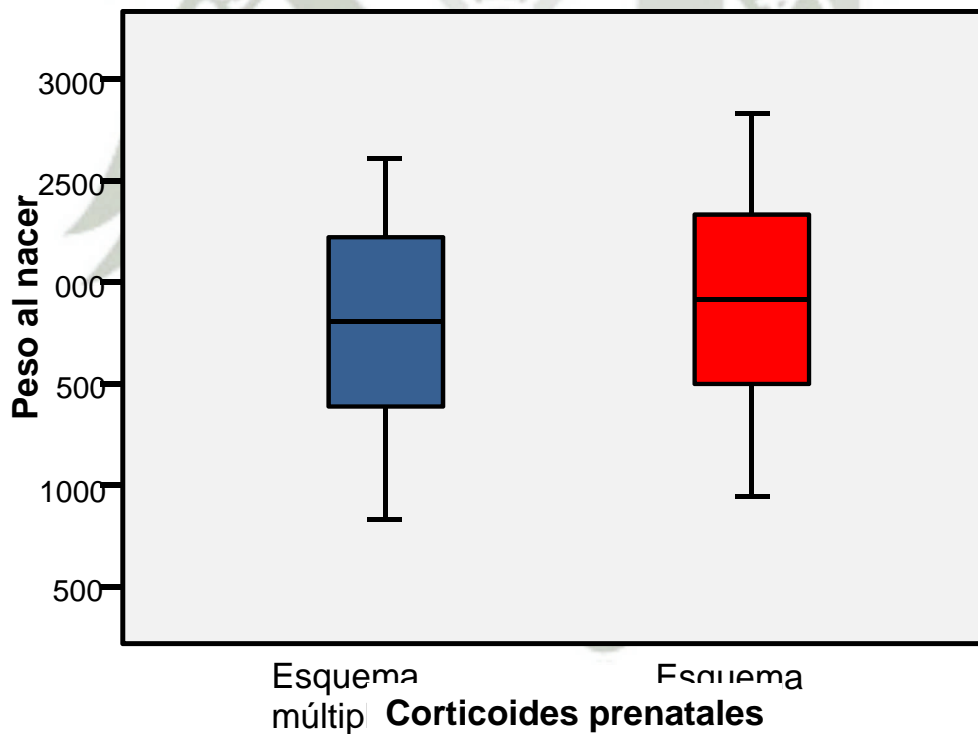
^a Datos se aprecian como media ± DE

* Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 5

**Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos
grupos**



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 6

Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos grupos con relación a talla.

Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Talla al nacer (cm) ^a	42 ± 4.7	43 ± 5.8	.324

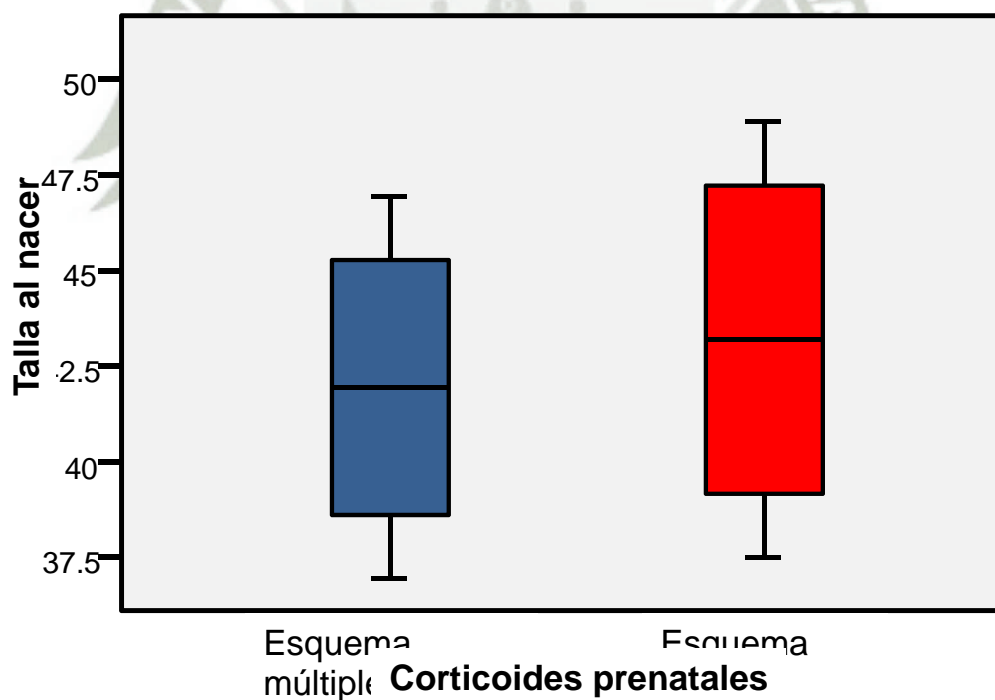
^a Datos se aprecian como media ± DE

* Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 6

**Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos
grupos**



**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

TABLA 7

**Resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en ambos
grupos con relación a perímetro cefálico.**

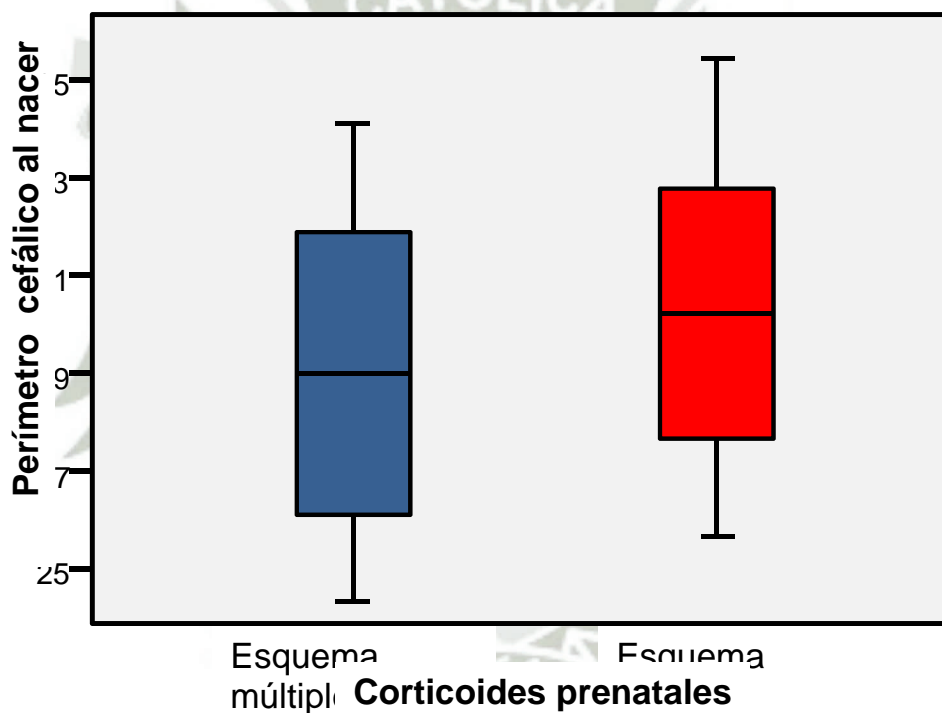
Ítem	Esquema múltiple (n=45)	Esquema único (n=45)	Valor de P
Perímetro cefálico al nacer (cm) ^a	29 ± 3.5	30 ± 2.7	.133

^a Datos se aprecian como media ± DE

* Fuente: elaboración propia.

**EFFECTOS RESPIRATORIOS Y SOMATOMÉTRICOS EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CUYAS MADRES RECIBIERON CORTICOTERAPIA DE
ESQUEMA ÚNICO VERSUS MÚLTIPLE EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO
ESPINOZA EN EL AÑO 2013**

GRÁFICO 7





Durante el periodo de estudio, es decir, desde enero hasta diciembre del 2013, ingresaron 560 pacientes al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. De estas historias clínicas, se escogieron para nuestro estudio, aquellas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, conformándose dos grupos, uno al que se había administrado el esquema único de corticoides y cuyo parto se dio una a más semanas después del inicio del tratamiento, conformado por 45 pacientes, y otro grupo que además recibió un segundo esquema de corticoides prenatales entre una y dos semanas después del primer esquema (esquema múltiple), conformado de igual manera por 45 pacientes.

Antes de discutir los resultados de eficacia terapéutica, analizaremos las características demográficas de los dos grupos. Esto lo hacemos con la finalidad de comparar dos grupos que sean homogéneos en sus características basales. En un estudio comparativo que busca encontrar aquel esquema de tratamiento que sea mejor que el otro, no se puede hacer el análisis con grupos con resultados diferentes en alguna de sus variables demográficas o basales. Por ejemplo, si tenemos que el promedio de la edad gestacional es mayor en un grupo o el porcentaje de pacientes multíparas es menor en un grupo, ocasionaría un sesgo y las conclusiones no serían confiables.

En la Tabla y Gráfico 1, se observa el promedio de edad en cada uno de los grupos, siendo 22.04 ± 2.57 años para el grupo que recibió esquema único de corticoides y 23.02 ± 2.71 años para el grupo al que se le administró el esquema múltiple, no siendo significativa la diferencia del promedio de edad. Estos promedios de edad, nos muestran que la población de gestantes que acuden al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza está conformado por mujeres en su mayoría jóvenes.

En cuanto a paridad, en la Tabla y Gráfico 2, podemos apreciar que el mayor porcentaje de pacientes fueron nulíparas, 66.7% para el grupo que recibió esquema único de corticoides y 77.8% para el grupo al que se le administró esquema múltiple de corticoides, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia. Estos hallazgos guardan relación con los promedios de edad anteriormente mencionados, ya que al tener grupos de gestantes más jóvenes, es

más probable que éstas pacientes se encuentren cursando su primer embarazo, como notamos en los porcentajes de nuliparidad.

El promedio de la edad gestacional es similar en ambos grupos (Tabla y gráfico 3), 30.02 ± 2.63 semanas para el grupo de esquema único de corticoides y 29.11 ± 2.8 semanas para el grupo de esquema múltiple de corticoides, no siendo significativa la diferencia de los promedios. Estos resultados guardan relación con el trabajo de Garite et al, un ensayo controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado que se llevó a cabo entre mayo de 2003 y febrero de 2008 en 18 centros médicos, que reportó 29.5 ± 2.2 semanas para el grupo que recibió un curso de rescate de corticoides prenatales y 29.4 ± 1.9 semanas para el grupo al que se le administró placebo [12] y con el estudio “Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids” (ACTORDS) de Crowther et al, un estudio hospitalario con 982 mujeres en riesgo de parto prematuro con gestación inferior a 32 semanas, 7 o más días después de haber recibido un primer ciclo de corticosteroides prenatales, que informó una media de 28.4 semanas para el grupo que recibió cursos múltiples de corticoides prenatales y 28.6 semanas para el grupo al que se le administró placebo [13].

Entonces, podemos afirmar que en nuestra investigación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, paridad y edad gestacional entre los dos grupos. Al tener dos grupos con características basales similares, podemos realizar la comparación de las variables de eficacia terapéutica sin temor a obtener conclusiones dudosas o erróneas.

La administración de corticoides prenatales a gestantes que posteriormente tienen un parto pretérmino, es una de las pocas intervenciones obstétricas que ha demostrado, de manera inequívoca, que mejora los resultados neonatales en recién nacidos pretérmino [14,15]. Los beneficios para el recién nacido, incluyen reducciones de la mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular.

Una de las preguntas planteadas por los estudios aleatorizados iniciales, es el riesgo y el beneficio de los cursos repetidos de corticoides prenatales en pacientes que no tienen su parto en la primera o segunda semana después del curso inicial y que permanecen con riesgo de parto pretérmino. Esta pregunta surgió debido a

información sugerente de que los efectos beneficiosos de los corticoides prenatales no se evidenciaban más allá de una semana después de recibir el curso inicial de corticoides prenatales [16]. Posteriormente, se han realizado una serie de estudios clínicos controlados aleatorizados de cursos múltiples de corticoides prenatales [17-19], así como estudios de seguimiento neonatal para abordar esta pregunta [20-22]. Aunque se ha demostrado una reducción modesta de síndrome de dificultad respiratoria, se han despertado inquietudes incluyendo el tratamiento innecesario de varias pacientes que no desencadenan el parto prematuramente. Además, se ha demostrado una disminución del crecimiento fetal y una reducción de la circunferencia cefálica fetal en aquellos recién nacidos que recibieron múltiples dosis de corticoides en una serie de estudios que evaluaron los cursos repetidos de corticoides prenatales.

Los National Institutes of Health (NIH), en su segundo consenso sobre corticoides prenatales y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, concluyeron que “las dosis repetidas de corticoides prenatales no pueden recomendarse fuera de estudios clínicos, incluyendo las llamadas dosis de rescate” [23,24]. El concepto de un curso de rescate de corticoides prenatales, consiste en la administración de un segundo curso de corticoides prenatales para pacientes cuyos embarazos continúan una o dos semanas después del curso inicial y sólo en aquellas, de acuerdo a juicio del clínico, en las que el parto pretérmino es muy probable de que ocurra otra vez. Hay que tener en cuenta, que este enfoque aún no ha sido evaluado en algún estudio prospectivo aleatorizado de corticoides prenatales.

En nuestro estudio, el grupo que recibió el esquema múltiple de corticoides, sólo llegó a recibir en dos oportunidades el tratamiento con betametasona, 12 mg intramuscular cada 24 horas por dos dosis, remarcando el hecho de que no hubieron pacientes que recibieron el esquema múltiple de corticoides prenatales en tres o más oportunidades, éste aspecto es muy importante a tener cuenta al realizar la comparación con datos de otros estudios sobre el tema.

Los neonatos prematuros están expuestos a un alto riesgo de enfermedad pulmonar neonatal y a sus secuelas. Mientras más prematuro sean, mayores serán los riesgos. El síndrome de dificultad respiratoria, es la principal causa de

morbimortalidad neonatal temprana y aumenta significativamente los altos costos de los cuidados intensivos neonatales.

En la Tabla y Gráfico 4, observamos los resultados clínicos de la terapia con corticoides prenatales en cuanto a frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, encontrándose 26.7% de recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria en el grupo de gestantes que recibió el esquema múltiple y 48.9% de recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria en el grupo de gestantes que recibió el esquema único de corticoides prenatales, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($P = .0297$). Nuestros resultados concuerdan con los reportados por el trabajo de Garite et al, en el que se incluyeron a pacientes con embarazo único o gemelar menor de 33 semanas, que habían completado un ciclo único de corticoides prenatales antes de las 30 semanas y por lo menos 14 días antes de su ingreso al estudio, y que aún tenían una amenaza de parto prematuro recurrente en la siguiente semana. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir un solo curso de rescate de betametasona, 2 dosis de 12 mg con 24 horas de diferencia, o placebo. Esta investigación reportó 41.4% de casos de síndrome de dificultad respiratoria en el grupo que recibió corticoides prenatales y 61.6% de casos de síndrome de dificultad respiratoria en el grupo que recibió placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P = .002$). De igual manera, nuestros resultados concuerdan con los del estudio ACTORDS, en el que menos recién nacidos, expuestos al esquema múltiple de corticosteroides, tuvieron síndrome de dificultad respiratoria (33% vs 41%; $P = .01$). Sin embargo, hay otras investigaciones que no demostraron eficacia del esquema múltiple de corticoides prenatales como el estudio "Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study" (MACS) de Murphy et al [25], en el que participaron 1858 mujeres, que no encontró diferencias en el resultado, que incluye el síndrome de dificultad respiratoria, entre la terapia múltiple con corticoides prenatales y placebo [12.9% vs 12.5%, ($P = .83$)], respectivamente.

Ante estas discrepancias en los resultados, McKinlay et al llevaron a cabo un meta-análisis cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de una o más dosis repetidas de glucocorticoides prenatales, administradas a mujeres con riesgo de parto pretérmino 7 o más días después [26]. Este estudio concluyó que el tratamiento con dosis repetidas de corticoides prenatales en comparación con

ningún tratamiento de repetición, reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (riesgo relativo: 0.83, intervalo de confianza al 95%, 0.75-0.91) y la morbilidad neonatal (riesgo relativo, 0.84; intervalo de confianza al 95%, 0.75 – 0.94).

Dado que una proporción importante de partos prematuros, ocurren en mujeres que han recibido un curso de glucocorticoides prenatales 7 o más días previamente [27], y que actualmente hay pocas intervenciones prenatales con beneficio probado para mejorar los resultados sanitarios relacionados con el parto prematuro, la reducción de la morbilidad neonatal que se logra con el esquema múltiple de glucocorticoides prenatales es clínicamente significativa. Así mismo, estos resultados tienen mayor importancia para nuestra región y para la realidad del cuidado obstétrico que se brinda a las pacientes en nuestros hospitales, que muchas veces, por carencias económicas y de logística, no cuentan con surfactante pulmonar o presentan una unidad de cuidados intensivos neonatales que no se da abasto para atender a todos los prematuros.

Los beneficios potenciales del tratamiento con una terapia múltiple de corticosteroides prenatales sobre la función pulmonar neonatal y la salud cardiovascular, deben ser balanceados con el aumento tanto de riesgos maternos (infección y supresión de la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal [28]), como fetales. Es sabido que los corticosteroides inhiben el crecimiento celular y la replicación de ADN. Estudios en animales pequeños y grandes demuestran que esteroides exógenos, inhiben el crecimiento fetal y aumentan la presión arterial fetal [29,30]. En los ovinos, existe una reducción dependiente de la dosis en el peso al nacer de los corderos expuestos a un máximo a cuatro dosis de betametasona [31, 32]. En seres humanos, preocupaciones similares se han encontrado en estudios de cohortes, con efectos adversos en las medidas de crecimiento al momento de nacer después de dosis repetidas de esteroides [33].

En la presente investigación, según podemos apreciar en las Tablas y Gráficos 5, 6 y 7, no hubieron diferencias estadísticamente significativa en cuanto el peso, talla y perímetro cefálico al nacer entre los recién nacidos pretérmino de madres que recibieron el esquema múltiple de corticoides prenatales y aquellas que recibieron el esquema único. Nuestros resultados son similares a los reportados

por Garite et al, quien informó en su estudio, un promedio de peso al nacer de 1905 ± 738 gramos y perímetro cefálico al nacer de 30.2 ± 3.0 en recién nacidos pretérmino de madres que recibieron el esquema múltiple de corticoides prenatales y un promedio de peso al nacer de 1920 ± 667 gramos y perímetro cefálico al nacer de 30.0 ± 2.9 en recién nacidos pretérmino de madres que recibieron placebo, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. De igual manera, McKinlay et al en su meta-análisis sobre eficacia y seguridad de una o más dosis repetidas de glucocorticoides prenatales, encontró que los recién nacidos expuestos a cursos repetidos de corticoides, comparados con los que recibieron un esquema único, pesaron menos al nacer y tenían pequeñas reducciones en resultados de crecimiento secundario como la circunferencia cefálica y la talla. Sin embargo, en 3 de los ensayos incluidos en los que hubo una reducción de peso al nacer, los recién nacidos expuestos a cursos repetidos de glucocorticoides prenatales, nacieron en promedio 2 a 3 días antes que los niños del grupo control. Los grupos no fueron significativamente diferentes cuando los resultados de crecimiento se ajustaron a la edad gestacional, de igual manera, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de pequeño para la edad gestacional.



CONCLUSIONES

1. 45 recién nacidos de pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013, con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino y que recibieron esquema múltiple de corticoides prenatales, tuvieron una frecuencia de 26.7% de casos de síndrome de dificultad respiratoria, un promedio de peso al nacer de 1843 ± 567 gramos, un promedio de talla al nacer de 42 ± 4.7 centímetros y un perímetro cefálico al nacer de 29 ± 3.5 centímetros.
2. 45 recién nacidos de pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013, con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino y que recibieron esquema único de corticoides prenatales, tuvieron una frecuencia de 48.9% de casos de síndrome de dificultad respiratoria, un promedio de peso al nacer de 1924 ± 638 gramos, un promedio de talla al nacer de 43 ± 5.8 centímetros y un perímetro cefálico al nacer de 30 ± 2.7 centímetros.
3. La terapia con esquema múltiple de corticoides prenatales, comparada con el esquema único, presenta una menor frecuencia de casos de síndrome de dificultad respiratoria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P= .0297$), así como un menor promedio de peso, talla y perímetro cefálico al nacer, no siendo estadísticamente significativas ninguna de estas diferencias.

RECOMENDACIONES

1. El Servicio de Obstetricia Hospital Regional Honorio Delgado, debe considerar el empleo del esquema múltiple de corticoides prenatales para mujeres que han recibido un curso inicial de corticoides prenatales siete o más días previamente, y que permanecen con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. Las mujeres elegibles para recibir el esquema múltiple de corticoides prenatales debe ser informadas de los beneficios y riesgos conocidos y asesoradas según la información disponible pero limitada sobre los resultados en la infancia.
2. Los corticosteroides deben estar disponibles en todos los hospitales que prestan atención a mujeres con riesgo de parto prematuro. Debe gestionarse a nivel central y ante los entes que corresponda, la disponibilidad permanente de ampollas de corticoides, ya que son medicamentos de amplio uso en pacientes gestantes que acuden al Hospital Regional Honorio Delgado.
3. La Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María debe propiciar la realización de estudios futuros, de preferencia, prospectivos, controlados y multicéntricos, para probar el beneficio y la seguridad del tratamiento con el esquema múltiple de corticoides prenatales en nuestros hospitales, con nuestras pacientes y teniendo en cuenta la repercusión costo-beneficio de esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

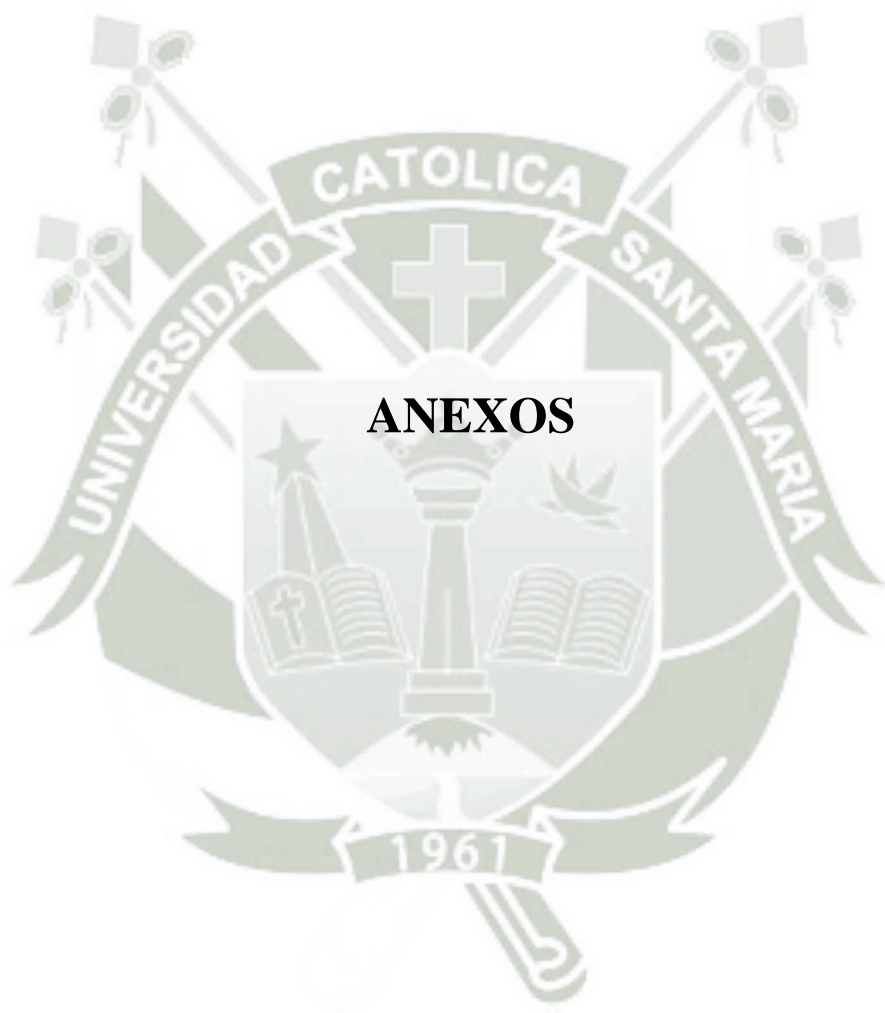
1. National Institutes of Health. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Consensus Statement 1994;12:1-24.
2. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004454.
3. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1993;168:508-13.
4. Sen S, Reghu A, Ferguson SD. Efficacy of a single dose of antenatal steroid in surfactant treated babies under 31 weeks' gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:298-303.
5. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odlind V, Kieler H. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7827 children born preterm. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:933-8.
6. Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? Proc Nutr Soc 1998;57:113-22.
7. Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. Pediatr Rev 2000;1:E83-90.
8. Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. Pediatrics 1998;102:1116-25.
9. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1437-43.
10. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;3: CD003935.

11. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:843-9.
12. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:248.e1-9.
13. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-9.
14. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
15. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
16. National Institutes of Health Consensus Conference Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
17. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single s weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.
18. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy; National Institute of Child Health and Human Development maternal fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633-42.
19. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, for the Australian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trail. *Lancet* 2006;367:1913-9.
20. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
21. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002;99:101-8.

22. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.
23. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses; National Institutes of Health consensus statement. 2000;17:1-18.
24. ACOG committee opinion no. 402: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008;11:805-7.
25. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.
26. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):187-94.
27. McLaughlin KJ, Crowther CA, Vigneswaran P, Hancock E, Willson K. Who remains undelivered more than seven days after a single course of prenatal corticosteroids and gives birth at less than 34 weeks? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:353-7.
28. Ashwood PJ, Crowther CA, Willson KJ, Haslam RR, Kennaway DJ, Hiller JE, et al. Neonatal adrenal function after repeat dose prenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:861-7.
29. Fowden AL, Szemere J, Hughes RS, Forhead AJ. The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *Journal of Endocrinology* 1996;151:97-105.
30. Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late gestation fetal sheep. *Journal of Endocrinology* 2002;174:27-36.
31. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk, DH, Willet, KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;156:178-84.
32. Newnham JP, Evans S, Godfrey M, Huang W, Ikegami M, Jobe A. Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 1999;8(3):81-7.

33. French N, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:114–21.





Anexo 1

Ficha de Recolección de Datos

**Efectos Respiratorios y Somatométricos en Recién Nacidos Pretérmino
cuyas Madres recibieron Corticoterapia de Esquema Único versus Múltiple
en el Servicio De Obstetricia del HRHD 2013**

N° de HCl: _____

I Filiación:

Nombre paciente: _____ Edad: _____

II Datos de la madre

Fecha de Nacimiento: _____

Paridad: Primípara () Multípara ()

FUM: _____ Eco 1T: _____

Fecha Ingreso: _____

Diagnóstico de Ingreso: _____

Esquema de corticoides administrado: _____

III. Datos del Recién Nacido

Fecha y hora nacimiento: _____

Peso: _____ Talla: _____ Perímetro cefálico: _____

Edad Gestacional: _____

Síndrome de dificultad respiratoria: Si () No ()

- Radiografía de tórax patológica Si () No ()
- Oxigenoterapia Si () No ()
- Ventilación mecánica Si () No ()

Anexo 2

PROYECTO DE TESIS**PREÁMBULO**

El parto pretérmino es un problema de salud mundial que contribuye en gran medida a la morbilidad y mortalidad neonatal. La administración de un curso de glucocorticoides prenatales a mujeres que están en alto riesgo de dar a luz prematuramente reduce el riesgo de mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular. Sin embargo, las mujeres que reciben un curso de glucocorticoides pueden permanecer sin dar a luz durante semanas. La ciencia básica y la investigación clínica han sugerido que los beneficios de un curso podrían disminuir con el tiempo. Por lo tanto, varios ciclos de corticosteroides cada 7-14 días se han administrado incluso antes de la finalización de estudios controlados aleatorizados [1].

Es común en muchos centros y en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado administrar dosis repetidas de glucocorticoides a las mujeres que no dan a luz poco después de un ciclo inicial. Esta práctica es apoyada por el análisis de subgrupos de los ensayos aleatorios, que han sugerido que el beneficio clínico disminuye si el nacimiento se ha retrasado más de 7 días después del tratamiento [2], y por las pruebas de laboratorio que la producción de surfactante fetal podría ser inducida en forma repetitiva [7]. Además, estudios en ovejas sugirieron que la maduración pulmonar fetal era máxima cuando los glucocorticoides se administraron en serie durante varias semanas [8,9].

La eficacia de la repetición del tratamiento con glucocorticoides prenatales en humanos fue confirmada en una revisión sistemática Cochrane del 2007 con la participación de 5 ensayos y más de 2.000 mujeres [10]. Esta revisión encontró que los bebés expuestos a cursos repetidos en comparación con un solo curso de glucocorticoides prenatales habían reducido los casos de enfermedad pulmonar neonatal y la morbilidad asociada.

A pesar de esta evidencia, el uso de cursos repetidos de glucocorticoides prenatales sigue siendo controvertido. Existe la preocupación de que la inducción

prolongada de la diferenciación de los tejidos pueda dar lugar a patrones inadecuados de crecimiento de los órganos del feto, con consecuencias a largo plazo para la salud. En experimentos con animales, la exposición a dosis repetidas o altas dosis de glucocorticoides prenatales se ha asociado con crecimiento fetal reducido y efectos adversos sobre el desarrollo del cerebro, la función neuroendocrina, la presión arterial y homeostasis de la glucosa [11]. Por lo tanto, es importante que tales efectos adversos sean tomados en cuenta al evaluar el beneficio general de la repetición prenatal con glucocorticoides.

Nuestro objetivo es ver si la administración semanal de glucocorticoides muestra beneficios respiratorios a corto plazo y reducen al mínimo el riesgo de efectos adversos a corto plazo en comparación con la administración única de glucocorticoides. En el contexto de inaccesibilidad y elevado precio de las intervenciones neonatales avanzadas en el que nuestro sistema de salud se encuentra, una intervención de bajo costo universalmente accesible como la administración semanal de corticoides prenatales tiene un inmenso potencial.



PLANTEAMIENTO TEÓRICO

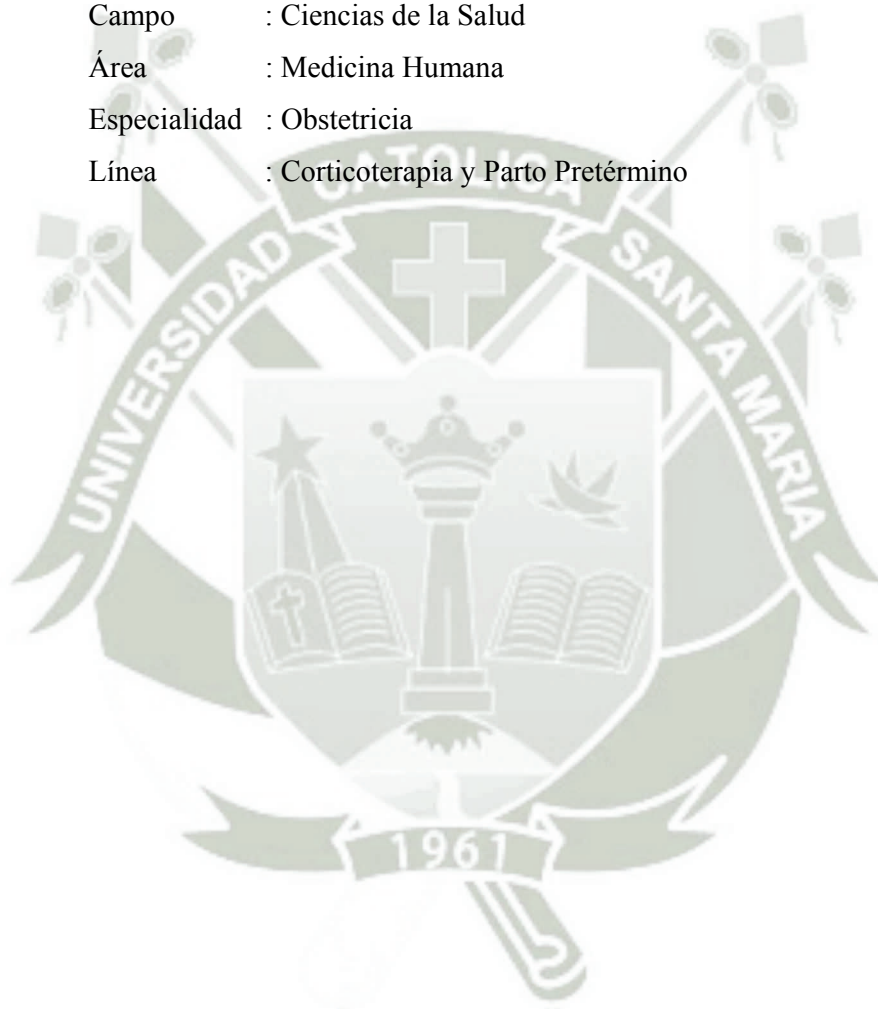
1. Problema de investigación

Comparar los efectos respiratorios y somatométricos del esquema de corticoterapia único versus múltiple en recién nacidos de madres con parto pretérmino – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2013.

Descripción del problema

a. Área del conocimiento

Campo : Ciencias de la Salud
Área : Medicina Humana
Especialidad : Obstetricia
Línea : Corticoterapia y Parto Pretérmino



b. Operacionalización de variables e indicadores

Variable	Indicador	Valor o Categoría	Tipo de Variable
Efectos neonatales con corticoterapia de esquema único en gestantes con parto pretérmino	Síndrome de dificultad respiratoria recién nacido pretérmino, (Necesidad de ventilación asistida y suplemento de oxígeno dentro de las primeras 24 horas de vida, y/o una radiografía de tórax compatible o administración de surfactante durante las primeras 2-24 horas de vida)	Si/No	Catagórica/ Nominal
	Somatometría en recién nacido pretérmino, siendo los subindicadores: - Peso al nacer - Talla al nacer - Circunferencia cefálica al nacer	Gramos	Continua
		Centímetros	Continua
		Centímetros	Continua
Efectos neonatales con corticoterapia de esquema múltiple en gestantes con parto pretérmino	Síndrome de dificultad respiratoria recién nacido pretérmino, (Necesidad de ventilación asistidas y suplemento de oxígeno dentro de las primeras 24 horas de vida, y/o una radiografía de tórax compatible o administración de surfactante durante las primeras 2-24 horas de vida)	Si/No	Catagórica/ Nominal
	Somatometría, siendo los subindicadores: - Peso al nacer - Talla al nacer - Circunferencia cefálica al nacer	Gramos	Continua
		Centímetros	Continua
		Centímetros	Continua
Esquema único de corticoides	Administración de betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas por dos dosis.	Si	Catagórica/ Nominal
Esquema múltiple de corticoides	Administración de betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas por dos dosis c/7 días hasta las 34 semanas.	Si	Catagórica/ Nominal

c. Interrogantes básicas

- 1.- ¿Cuál será la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, promedio de peso, talla y circunferencia cefálica en recién nacidos de madres con parto pretérmino que recibieron esquema de corticoides único en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza?
- 2.- ¿Cuál será la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, promedio de peso, talla y circunferencia cefálica en recién nacidos de madres con parto pretérmino que recibieron esquema de corticoides múltiple en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza?
- 3.- ¿Qué esquema de maduración pulmonar prenatal es el más adecuado para gestantes con riesgo de parto pretérmino en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2013?

d. Tipo de investigación

Documental.

e. Nivel de la investigación

Comparativo, analítico.

Justificación del problema

Originalidad: No existen publicaciones en nuestra región que determinen qué esquema de maduración pulmonar prenatal es el más adecuado para gestantes con riesgo de parto pretérmino.

Relevancia científica: Estudios en animales han sugerido que el tratamiento repetido de corticoides prenatales, puede ser más efectivo que un curso simple para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria. En fetos de ovejas, hay una recuperación dosis-dependiente de la función pulmonar con dosis repetidas de betametasona. En infantes humanos, se ha observado una mejor respuesta cardiovascular al parto pretérmino

Práctica social: Favorece la implementación de medidas terapéuticas en gestantes con diagnóstico de parto pretérmino y es un aporte en el área de Obstetricia local y nacional.

Contemporánea: El parto prematuro es un reto importante para la atención materna y perinatal y es una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal. Uno de los pilares del tratamiento es la maduración pulmonar, por lo que es importante determinar el mejor esquema de maduración pulmonar prenatal, dentro de los que se utilizan actualmente.

Interés personal: Como parte activa del Sistema Prestador de Salud es de interés el desarrollo de este trabajo, como inicio de posteriores investigaciones que sirvan para evaluar el beneficio y la seguridad de este tratamiento en nuestros hospitales, con nuestras pacientes y teniendo en cuenta la repercusión costo-beneficio de esta terapia.

2. Marco conceptual

2.1. Efecto de los Corticoides sobre la Maduración Pulmonar Fetal

2.1.1. Introducción

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

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatales y es responsable de 75% de las muertes neonatales no vinculadas con malformaciones congénitas. Según la OMS, la definición de nacimiento pretérmino es el que ocurre a partir de la semana 20 hasta la semana 36 con 6 días [12].

Las principales complicaciones asociadas con la prematurez son el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia interventricular, la enterocolitis necrotizante, la displasia broncopulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la retinopatía y la sepsis [13].

2.1.2. Parto Pretérmino

Se define como trabajo de parto pretérmino a la existencia de cuatro contracciones en 20 minutos o de ocho en una hora –lo que implica cambios progresivos en el cuello uterino con dilatación igual o mayor a 2 cm–, que ocurre después de la semana 20 y antes de la semana 37 [14].

Existen alrededor de trece millones de gestantes con parto pretérmino cada año en el mundo. Su frecuencia varía en diferentes lugares. Sin embargo, representan la causa más importante de morbilidad y mortalidad perinatales [15]. Es resultado de un trabajo de parto espontáneo en aproximadamente 50% de los casos, como consecuencia de una rotura prematura de membranas en 30%, y el resto ocurre por complicaciones maternas y fetales [14]. La etapa que precede al parto pretérmino es la amenaza de trabajo de parto pretérmino.

Hay factores socioeconómicos y culturales determinantes; un estudio multicéntrico realizado en España entre 1995 y 1996, que forma parte del European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome, concluye que las diferencias sociales representadas por el grado de escolaridad materna y el nivel de ingresos constituyen factores de riesgo para el parto pretérmino. También influyen factores como edades extremas y antecedentes obstétricos adversos. Las infecciones urogenitales se han relacionado directamente con el trabajo de parto pretérmino. La valoración de la actividad uterina debe ser lo más precisa posible sin dejar de lado la impresión subjetiva de la paciente. La cardiotocografía externa, método no invasivo, que consiste en la obtención del registro a través de la piel abdominal, con un transductor de ultrasonidos que con ayuda de un gel conductor registra la frecuencia cardíaca fetal, y un transductor de presión que registra la dinámica uterina. Ambos transductores están conectados a un monitor, que imprime los resultados en papel, es el examen más adecuado para esto. Ya confirmada la actividad uterina, deberán valorarse los cambios cervicales mediante la exploración genital, se determinan todas las características del cuello uterino, el estado de las membranas amnióticas y la altura de presentación [16].

Una vez establecido el diagnóstico, la secuencia de tratamiento incluye medidas generales, administración de agentes tocolíticos y administración de inductores de

madurez pulmonar fetal. Los uteroinhibidores disponibles en el mercado son betamiméticos, inhibidores de prostaglandinas, antagonistas de canales de calcio, antagonistas de oxitocina y sulfato de magnesio. El objetivo del tratamiento tocolítico es prolongar la gestación y evitar cuanto sea posible el parto antes del término. No se ha demostrado que disminuya efectivamente la tasa de éste, pero permite aplicar inductores de madurez pulmonar en 48 horas, con la finalidad de mejorar la condición pulmonar fetal y, si es necesario, trasladar a la paciente a un tercer nivel [17].

Los inductores de madurez pulmonar son corticosteroides del tipo de betametasona o dexametasona. En la actualidad es de gran controversia su administración a dosis repetidas por su eficacia y posibles efectos adversos descritos en animales y estudios retrospectivos [18].

2.1.3. Promoción de la maduración pulmonar

El parto prematuro se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad para el recién nacido que nace antes de tiempo [19]. La morbilidad incluye varias complicaciones. El síndrome de dificultad respiratoria es uno de los más comunes. Un ciclo único de corticosteroides prenatales a la madre para promover la maduración fetal y disminuir la morbilidad y la mortalidad neonatal es un claro ejemplo de un tratamiento que produce tanto un ahorro de costos y una mejora de los resultados de salud. Este marco teórico hace una revisión sobre esta terapia: su historia, el desarrollo pulmonar fetal, la farmacología y la fisiología de la terapia de corticoides prenatales, el uso de corticoides prenatales en la práctica clínica, incluyendo la controversia que existe en la actualidad en relación con la utilización de los cursos de rescate y cursos múltiples de corticoides prenatales.

2.1.4. Historia de los corticosteroides prenatales

El efecto de los esteroides en relación a la maduración acelerada de órganos en animales se conoce desde hace más de 50 años. Liggins y Howie, mientras estudiaban el parto en ovejas gestantes, notaron que los fetos de corderos cuando estaban expuestos a corticoides prenatales aparecían viables a una temprana edad. Posteriormente, él y colegas hipotetizaron que los esteroides prenatales se podrían administrar a seres humanos para acelerar el desarrollo pulmonar fetal. En 1972, el equipo realizó el primer ensayo controlado aleatorizado de corticoides

prenatales en mujeres en riesgo de parto prematuro [20]. En este estudio clásico, un ciclo único de corticoides prenatales no sólo redujo el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (de 25.8 a un 9%), sino que también se asoció con una disminución de la mortalidad neonatal (de 15 a 3.2%) [20].

En los próximos 18 años, varios investigadores realizaron ensayos controlados aleatorizados de corticoides prenatales en mujeres con riesgo de parto prematuro. Como Liggins, muchos encontraron que los corticoides prenatales se asociaron con beneficios, incluyendo una disminución en el síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad neonatal, mientras que otros investigadores no informaron beneficios. Durante este tiempo, el uso de los corticoides prenatales fue un tema controvertido y apasionadamente debatido en la literatura médica. La terapia prenatal fue impugnada con críticas ya que existía preocupación de que la exposición a los esteroides fuera perjudicial, conduciendo a secuelas tales como supresión inmune materna y fetal. Además, estudios en animales proporcionaron preocupaciones de que los esteroides alterarían el desarrollo neuronal y forzarían la diferenciación celular a expensas de la multiplicación celular, mientras que otros argumentaron que los beneficios de los corticoides prenatales superaban los riesgos potenciales y abogaron por la adopción universal de esta práctica.

En 1990 Patricia Crowley resumió los resultados de los primeros 12 estudios clínicos aleatorizados. Con la incorporación de los resultados de más de 3000 participantes, este análisis claramente demostró que los corticoides prenatales fueron benéficos y muy eficaces en la reducción de las tasas de síndrome de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal [21]. A pesar de este resumen convincente, muchos médicos tardaron en adoptar esta terapia prenatal que salva vidas.

Cuatro años más tarde, los Institutos Nacionales de Salud Infantil y del Desarrollo Infantil celebraron una conferencia de consenso que revisó la evidencia y que resumió los riesgos y los beneficios de un solo curso de corticoides prenatales en mujeres con mayor riesgo de parto prematuro. El panel de consenso concluyó que los corticoides prenatales llevan a una reducción de la mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular. Además,

concluyeron que estos beneficios se extienden en un amplio rango de edad gestacional (24 - 34 semanas) y no están limitados por sexo o raza [22].

2.1.5. Desarrollo pulmonar

Para entender la maduración fetal y el efecto de la terapia de corticoides prenatales, es importante revisar las cuatro fases de desarrollo de los pulmones [23] (Tabla 1).

Tabla 1	
Fases del desarrollo pulmonar.	
Fase	Duración
1 Pseudoglandular	Periodo embrionario – 17 semanas
2 Canalicular	13 – 25 semanas
3 Sacular	24 semanas – nacimiento
4 Alveolar	29 semanas – periodo postnatal

La fase pseudoglandular comienza en el período embrionario y se extiende hasta aproximadamente las 17 semanas de gestación. El pulmón comienza como un árbol epitelial. Las ramas se convierten en los bronquios y los bronquiolos y al final de esta fase el número de bronquios y bronquiolos se completa. El epitelio columnar cubre la parte proximal del árbol bronquial, mientras que el epitelio cúbico cubre la parte distal del árbol bronquial. El epitelio cúbico se compone de células alveolares tipo 2 inmaduras o precursoras o pneumocitos [23].

La fase canalicular se extiende desde 13 a 25 semanas de edad gestacional aproximadamente. Esta fase se caracteriza por 'canalización' o invasión del epitelio cúbico por capilares y por la formación de las unidades respiratorias llamadas acinos. Los túbulos acinares están revestidos por células alveolares tipo 2. El final de esta etapa es el inicio de la viabilidad fetal actual [5].

La fase sacular se extiende desde las 24 semanas hasta el nacimiento. Esta fase se caracteriza por el desarrollo de los sáculos. Los sáculos se localizan al final del árbol respiratorio. Estos sáculos de paredes delgadas están revestidos por epitelio delgado. Este revestimiento epitelial se compone de células alveolares de tipo 1 y

de tipo 2. Postnatalmente, los sáculos se convierten en los conductos alveolares. Al nacer, los sáculos dan lugar a los alvéolos.

Las células alveolares de tipo 2 sintetizan y secretan surfactante pulmonar. La producción de surfactante comienza antes del nacimiento y se compone principalmente de lecitina. El surfactante reduce la interfaz de la superficie aire-líquido en el pulmón neonatal y es esencial en la transición que ocurre para la respiración de aire. La producción del surfactante aumenta con la maduración pulmonar [23].

La fase alveolar comienza aproximadamente a las 29 semanas de edad gestacional y se extiende a la vida postnatal. Esta fase se caracteriza por el desarrollo de los alvéolos. Un tercio o más de los 300 millones de alvéolos del adulto están presentes en el momento del nacimiento. Después de nacer y durante los primeros dos años de vida, los alvéolos incrementan en número. Los alvéolos luego crecen a una tasa de ritmo más lento hasta los 8 años de vida aproximadamente. Posteriormente, los pulmones simplemente crecen en tamaño [23].

2.1.6. Farmacología y Fisiología de los Corticosteroides Prenatales

El cortisol endógeno se deriva del colesterol después de varias etapas metabólicas controladas enzimáticamente. Los corticosteroides actúan mediante el control de la tasa de producción de varias proteínas. Esto se logra cuando los corticosteroides se unen con los receptores citoplasmáticos de las células y forman complejos receptor-esteroides. Estos complejos se mueven en el núcleo de la célula y se unen al ADN regulando la producción de proteínas específicas.

Los corticosteroides tienen una amplia variedad de efectos farmacológicos. Estos efectos farmacológicos incluyen los efectos directos e indirectos sobre el músculo esquelético, el sistema cardiovascular, renal y nervioso. En la respuesta inflamatoria y el sistema inmune, los corticosteroides modulan diversas vías enzimáticas. Además, inhiben la división celular en una variedad de tejidos y participan en la regulación del equilibrio de electrolitos e influyen en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Finalmente, se sabe que los corticosteroides aceleran la maduración de proteínas reguladas durante el desarrollo y estimulan la citodiferenciación en numerosas células, incluyendo los neumocitos de tipo II [24].

La dexametasona y la betametasona son los corticosteroides preferidos para la maduración fetal prenatal. Hay varias razones por las cuales se prefieren estos corticosteroides: (1) cruzan fácilmente la placenta en sus formas biológicamente activas; (2) son débiles en la actividad inmunosupresora y están desprovistos de actividad mineralocorticoide y (3) tienen una mayor duración de acción que el cortisol [25]. La biodisponibilidad de los corticosteroides al feto se reduce secundariamente con el metabolismo de la placenta. Las concentraciones de betametasona en la vena umbilical son aproximadamente el 25-30% de las concentraciones venosas maternas. Además, los corticosteroides no permanecen en la circulación fetal por mucho tiempo. En un estudio, los niveles de betametasona, administrados antes del nacimiento, eran indetectables 40 horas después de su administración por vía intramuscular [26].

2.1.7. Riesgos y beneficios de un ciclo único de corticosteroides prenatales

Un solo curso de corticoides prenatales se define como la administración de betametasona 12 mg por vía intramuscular cada 24 horas por dos dosis, o dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por cuatro dosis. Los beneficios de un solo curso de corticoides prenatales para los fetos con alto riesgo de parto prematuro se muestran en la Tabla 2, como se resume en la más reciente meta-análisis Cochrane, que incluye 21 ensayos en 3885 mujeres y 4269 niños [27].

Tabla 2 Efectos sobre infantes de un curso único de corticosteroides administrados a mujeres en riesgo de parto pretérmino			
	RR	IC 95%	n (infantes)
Muerte neonatal	0.69	0.58-0.81	3956
Síndrome de dificultad respiratoria	0.66	0.59-0.73	4038
Hemorragia cerebroventricular	0.54	0.43-0.69	2872
Enterocolitis necrotizante	0.46	0.29-0.74	1675
Ingreso en UCIN	0.80	0.65-0.99	277
Infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida	0.56	0.38-0.85	1319
Retraso del desarrollo en la niñez (~3 años de edad)	0.49	0.24-1.00	518
Parálisis cerebral (~6 años de edad)	0.60	0.34-1.03	904

Los niños expuestos a corticoides prenatales también han mejorado su estabilidad circulatoria, y requieren menos oxígeno y apoyo ventilatorio [28]. Hasta la fecha, los estudios de seguimiento de los niños enrolados en los estudios clínicos controlados no han demostrado ningún efecto adverso a largo plazo luego de un solo curso de corticoides prenatales. El más reciente de estos estudios realizó seguimiento a niños hasta los 30 años de edad [29]. Un meta-análisis de más de 1400 mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino mostró que un solo curso de corticoides prenatales se asoció con una disminución en la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.56: IC 0.46-0.70), hemorragia intraventricular (RR 0.47: IC 0.31-0.70) y enterocolitis necrotizante (RR 0.21: IC 0.05-0.82) [30]. Los corticoides prenatales son benéficos para el feto/bebé/niño, y seguros para la madre. La frecuencia de la infección materna es similar entre mujeres que recibieron y los que no recibieron un solo curso de corticoides prenatales [27]. El único efecto significativo materno es un incremento transitorio (<7 días) de intolerancia a la glucosa [27]. El efecto y la dosificación en el embarazo múltiple merecen mayor estudio. La betametasona se asocia con una mayor reducción de síndrome de dificultad respiratoria y menos sepsis puerperal

que la dexametasona en un meta-análisis [27], pero un reciente estudio no mostró diferencias en la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria y muerte [31]. El último meta-análisis Cochrane de 10 ensayos y más de 1100 niños informó una reducción de 56% en la incidencia de hemorragia intraventricular con betametasona en comparación con dexametasona [32]. La edad gestacional de probada eficacia es de 24 a 34 semanas 6 días [27]. Los escasos datos disponibles muestran beneficio también a las 23 semanas [33], mientras que los datos disponibles son limitados para la eficacia a las 35-36 semanas.

2.1.8. Riesgos y beneficios de cursos repetidos de corticoides prenatales

Existe incertidumbre en cuanto al tiempo que debe continuar el tratamiento de corticoides prenatales para seguir siendo efectivo si la mujer sigue sin dar a luz luego de 7 o más días después de un curso único de tratamiento. Las dosis repetidas en animales fueron inicialmente asociadas con efectos adversos, incluyendo restricción del crecimiento y alteraciones en la maduración neuronal [34]. En la actualidad hay varios estudios clínicos controlados que han investigado los beneficios y los riesgos a corto plazo de los cursos repetidos de corticoides prenatales en seres humanos (Tabla 3).

En general, la investigación de estudios clínicos controlados pequeños sobre cursos individuales vs semanal de corticoides prenatales no ha demostrado ningún beneficio de los cursos repetidos de corticoides prenatales [35, 36]. Sin embargo, las Unidades de Medicina Materno Fetal de los Institutos Nacionales de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) encontraron una tendencia hacia la mejora del resultado compuesto de los bebés nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional (23.3% con corticoides prenatales frente al 38.5% con placebo, $P = 0.08$) [37]. Un ensayo más grande en el que participaron 982 mujeres, el estudio “Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids” (ACTORDS), demostró beneficio global [38]. Menos niños en el grupo que recibió corticoides prenatales tenían síndrome de dificultad respiratoria (33% vs 41%; RR 0.82 [IC del 95% 0.71-0.95], $P = 0.01$) y enfermedad pulmonar grave (12% vs 20%, RR 0.60 [IC del 95% 0.46-0.79], $P = 0.0003$).

Tabla 3 Estudio controlados aleatorizados de esquema único versus múltiple de corticoides prenatales

Grupo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención (después de un curso simple de CEP)	Resultado primario	Porcentaje CEP versus placebo OR/RR (IC)	Síndrome de dificultad respiratoria OR/RR (IC)
USA (Chicago) Guinn et al. [36]	502	Betametasona 12 mg o placebo c/24 h x 2 dosis c/7 días hasta 34 sem	Muerte o resultado neonatal adverso	No diferencia entre grupos 22.5% vs 28%, 0.80 (0.59-1.10) $P=0.16$	Severo 15.3% vs 24.1%, 0.63 (0.44-0.91) $P=0.01$
ACTORDS [38]	982	11.4 mg Celestone Cronodose o placebo x 1 dosis c/7 d hasta 32 sem	Enfermedad pulmonar neonatal	12% vs 20%, 0.60 (0.46-0.79) $P=0.0003$	33% vs 41%, 0.82 (0.71-0.95) $P=0.01$
NICHD [37]	495	Betametasona 12 mg o placebo c/24 h x 2 dosis c/7 d hasta 33 sem	Muerte o resultado neonatal adverso	No diferencia entre grupos 8% vs 9.1%, 0.88 (0.49-1.57) $P=0.67$	Severo 2.4% vs 4.1%, 0.58 (0.21-1.57) $P=0.28$
MACS (Canadiense) [40]	1858	Betametasona 12 mg o placebo c/24 h x 2 dosis c/14 d hasta 33 sem	Muerte o resultado neonatal adverso	No diferencia entre grupos 12.9% vs 12.5%, 1.04 (0.77-1.39) $P=0.83$	Severo 7.8% vs 7.0%, 1.14 (0.80-1.58) $P=0.51$

La revisión sistemática Cochrane, que incorpora los resultados de estos estudios, sugiere que los cursos semanales de corticoides prenatales se asocian con una reducción en la aparición (RR 0.82 [IC del 95% 0.72-0.93]) y la severidad (RR

0.60 [IC del 95%: 0.48-0.75]) de la enfermedad pulmonar neonatal y una reducción en la morbilidad infantil grave (RR 0.79 [IC del 95%: 0.67-0.93]) [39].

El "Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study" (MACS), en el que participaron 1858 mujeres, no encontró diferencias en el resultado primario compuesto (mortalidad perinatal o neonatal, síndrome de dificultad respiratoria severo, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular [Grado III o IV], leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante) entre la terapia con corticoides prenatales y placebo (12.9% vs 12.5% [OR 1.04 (IC 0.77-1.39) ($P = 0.83$)], respectivamente). Sin embargo, en comparación con placebo, los niños que recibieron varios cursos de corticoides prenatales pesaban menos (2216 g [SE 28,3] frente a 2330 g [SE 28.7], $P = 0.0026$), eran de talla más corta (44.5 cm [SE 0.2] vs 45.4 cm [SE 0.2], $P < 0.001$) y tenían una menor circunferencia cefálica (31.1 cm [SE 0.1] vs 31.7 cm [SE 0.1], $P < 0.001$) (Tabla 3) [40]. Los resultados del estudio MACS aún no han sido incorporados en el actual meta-análisis Cochrane sobre los cursos repetidos de corticosteroides prenatales [39].

2.1.9. Riesgos y Beneficios de los Cursos de Rescate de Corticoides

Prenatales en Humanos

Los "cursos de rescate" son otro tipo de patrón de prescripción para los corticoides prenatales, que ha ganado bastante popularidad. Para las mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro, un curso de rescate (un segundo y final curso [o curso parcial, una inyección]) se administra ≥ 7 días después de un ciclo inicial de corticoides prenatales (entre las 25 y 33 semanas de edad gestacional) antes del parto anticipado.

Hasta la fecha, dos estudio controlados aleatorizados han informado de resultados discrepantes en cuanto a la eficacia de la terapia de rescate. El primer estudio distribuyó al azar 249 mujeres a una única dosis repetida de betametasona vs placebo, 7 o más días después de un solo curso de betametasona. No se observaron diferencias en el resultado primario (supervivencia intacta sin síndrome de dificultad respiratoria; OR 0.84, IC 0.55 a 1.30) o en síndrome de dificultad respiratoria (OR 1.16, IC 0.75 a 1.79) entre los dos grupos [41].

Un segundo estudio controlado aleatorizado distribuyó al azar 437 mujeres a un curso de rescate de corticoides prenatales (12 mg de betametasona \times 2 dosis con 24 horas de diferencia) frente a placebo 14 o más días después un ciclo inicial de corticoides prenatales. Este estudio informó una disminución del riesgo compuesto de morbilidad de los niños que recibieron un curso de rescate de corticoides prenatales vs placebo (32.1% vs 42.6%, OR 0.65, IC 0.44-0.97) [42].

2.1.10. Riesgos y Beneficios a Largo Plazo de los Cursos Repetidos de corticoides prenatales

Los niños en el estudio MACS pesaban menos y tenían una circunferencia cefálica más pequeña al nacer. La importancia clínica de la disminución del tamaño fetal no es clara, por lo tanto el seguimiento a largo plazo de estos niños es importante. Los niños del estudio NICHD fueron seguidos hasta los 2-3 años de edad. Las medidas físicas y neurocognitivas no fueron diferentes entre los grupos, pero hubo un riesgo incrementado no significativo de parálisis cerebral en las personas expuestas a cursos semanales de corticoides prenatales (2.9% con corticoides prenatales vs 0.5% con placebo) [43]. En el estudio ACTORDS, la tasa de supervivencia libre de discapacidad grave fue similar entre los dos grupos hasta los 2 años de edad. Sin embargo, los niños expuestos a cursos semanales de corticoides prenatales tenían más probabilidades de tener una evaluación por problemas de atención que sus controles ($P = 0.04$) [44]. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los participantes en el estudio ACTORDS (66%) recibieron uno o dos cursos de tratamiento (11.4 mg CELESTONE ChronoDose \times 1 dosis cada 7 días vs placebo) [38]. Las evaluaciones de seguimiento a los 18-24 meses para los niños del estudio MACS y las valoraciones de seguimiento a los cinco años para los niños del estudio MACS [27] y ACTORDS [28] están en curso.

3. Análisis de antecedentes investigativos

3.1. Nacionales

3.1.1. Título: Parto pretérmino: tratamiento y las evidencias

Autores: José Pacheco

Lugar: Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. Rev Per Ginecol Obstet 2008; 54: 24-32.

Resumen: Se hace un esbozo del manejo del parto pretérmino, basado en las evidencia, haciendo énfasis en la importancia de un buen diagnóstico clínico, ecográfico y de laboratorio. A pesar que la terapia tocolítica para disminuir la actividad contráctil y las modificaciones del cuello uterino no parece disminuir la tasa de parto pretérmino, permitiría prolongar la gestación de manera de administrar glucocorticoides y transportar in útero al feto a una unidad de atención especializada. Si se va a emplear un agente tocolítico, los agonistas beta ya no son de elección, sino el atosiban o el nifedipino, con menos efectos maternos adversos. Una sola dosis de glucocorticoides entre las 24 y 34 semanas de gestación reduce el riesgo de muerte, síndrome de distrés respiratorio y hemorragia intraventricular en el bebé pretérmino. El parto pretérmino es un problema social de mayor importancia y, como tal, se debe poner más énfasis en su prevención primaria y el tratamiento de la inmadurez

3.2. Internacionales:

Título: Cursos individuales vs semanales de corticosteroides prenatales para mujeres con riesgo de parto prematuro: Un estudio controlado aleatorizado.

Autores: Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J.

Lugar: Maternal Fetal Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, USA. JAMA. 2001 Oct 3;286(13):1581-7.

Resumen: CONTEXTO: La práctica de la administración de los cursos semanales de corticosteroides prenatales para mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro es generalizada, pero ningún ensayo aleatorizado ha establecido la eficacia y seguridad de esta práctica. OBJETIVOS: Para evaluar la eficacia de la administración semanal de corticosteroides prenatales en comparación con un único curso en la reducción de la incidencia de la morbilidad neonatal y para evaluar las complicaciones potenciales del tratamiento semanal. DISEÑO Y MÉTODOS: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, realizado en 13 centros académicos en los Estados Unidos a partir de febrero de 1996 hasta abril de 2000. PARTICIPANTES: Un total de 502 mujeres embarazadas entre 24 y 32 semanas completas de gestación que estaban en alto riesgo de parto prematuro. INTERVENCIÓN: Todos los pacientes recibieron un solo curso completo de corticosteroides prenatales (o betametasona 12 mg por vía intramuscular repetida una vez cada 24 horas por 2 dosis o dexametasona 6 mg por vía intramuscular cada 12 horas por 4 dosis). Los participantes que no tuvieron parto 1 semana después de haber recibido el curso único se asignaron al azar a recibir betametasona 12 mg por vía intramuscular una vez en 24 horas por 2 dosis cada semana hasta las 34 semanas o el parto, lo que ocurriera primero (n=256), o un placebo administrado de manera similar (n=246). La medida principal fue la morbilidad neonatal compuesta (incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria grave, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular, sepsis probada, enterocolitis necrotizante o muerte perinatal). RESULTADOS: La morbilidad compuesta se produjo en el 22.5% del grupo de curso semanal vs 28.0% en el grupo de un solo curso (riesgo relativo no ajustado 0.80. intervalo de confianza del 95 %, 0.59-1.10). Ni la asignación de grupo ni el número de ciclos de tratamiento se asoció con una reducción en la morbilidad compuesta. CONCLUSIONES: Los cursos semanales de corticosteroides prenatales no redujeron la morbilidad neonatal compuesta en comparación con un único curso de tratamiento. Los cursos semanales de corticosteroides prenatales no deben ser rutinariamente prescritos para mujeres en riesgo de parto prematuro.

3.2.1. Título: Cursos únicas versus semanales de corticosteroides prenatales: evaluación de seguridad y eficacia.

Autores: Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network.

Source

Lugar: Department of Obstetrics and Gynecology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, USA. Am J Obstet Gynecol. 2006 Sep;195(3):633-42.

Resumen: OBJETIVO: El propósito de este estudio fue determinar si los corticosteroides semanales mejorar el resultado neonatal sin perjuicio indebido. DISEÑO DEL ESTUDIO: Mujeres con 23 a 32 semanas de gestación que recibieron 1 curso de corticosteroides 7 a 10 días antes fueron asignados al azar a betametasona semanal o placebo. RESULTADOS: El estudio fue terminado por datos independientes y el comité de vigilancia de la seguridad con 495 de las 2400 pacientes incluidos previamente. No hubo una reducción significativa en el resultado primario compuesto de morbilidad (8.0% vs 9.1%, $P=0.67$). Los cursos repetidos reducen significativamente la administración de surfactante neonatal ($P=0.02$), la ventilación mecánica ($P=0.004$), CPAP ($P=0.05$), neumotórax ($P=0.03$). No hubo diferencia significativa en el peso promedio al nacer o circunferencia cefálica. El grupo de cursos repetidos tuvo una reducción en múltiplos de la mediana del peso al nacer según edad gestacional (0.88 vs 0.91) ($P=0.01$) y más recién nacidos con un peso inferior al percentil 10 (23.7 vs 15.3 %, $P=0.02$). Las reducciones significativas de peso se produjo en el grupo que recibió ≥ 4 cursos. CONCLUSIÓN: Dosis repetidas de corticosteroides prenatales reducen significativamente la morbilidad neonatal específicos, pero no mejoran el resultado neonatal compuesto. Esto va acompañado de la reducción en el peso al nacer y el aumento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

3.2.2. Título: Síndrome de dificultad respiratoria neonatal después de la exposición repetida a corticosteroides prenatales: un ensayo controlado aleatorio.

Autores: Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS; Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group.

Lugar: Discipline of Obstetrics and Gynaecology, The University of Adelaide, Adelaide, Australia. Lancet. 2006 Jun 10;367(9526):1913-9.

Resumen: ANTECEDENTES: La eficacia y seguridad de dosis repetidas de corticosteroides prenatales sigue siendo incierto. Nuestro objetivo fue establecer si dosis repetidas de corticosteroides prenatales en mujeres en riesgo de parto prematuro puede reducir la morbilidad neonatal y sin daño. MÉTODOS: En este estudio a nivel hospitalario, 982 mujeres en riesgo de parto prematuro con gestación inferior a 32 semanas, 7 o más días después de haber recibido un primer ciclo de corticosteroides prenatales, fueron asignadas al azar para recibir una dosis intramuscular de repetición de 11.4 mg de betametasona (como CELESTONE ChronoDose), o placebo de solución salina. Esto se repitió todas las semanas mientras no se produjo el parto, en gestaciones de menos de 32 semanas y con riesgo de parto prematuro. Los resultados primarios fueron la aparición y la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, el uso y la duración del oxígeno y ventilación mecánica, y el peso, longitud y circunferencia cefálica en el nacimiento y al alta hospitalaria. Los análisis estadísticos fueron realizados en una base por intención de tratar. Este estudio se ha registrado como un ensayo internacional controlado y aleatorizado, número ISRCTN48656428. RESULTADOS: Menos bebés expuestos a dosis repetidas de corticosteroides tenían síndrome de dificultad respiratoria (33 % vs 41%, riesgo relativo 0.82, IC del 95%: 0.71 hasta 0.95, $p=0.01$) y menos bebés tenían enfermedad pulmonar grave (12% vs 20%, riesgo relativo 0.60, IC 95% 0.46 hasta 0.79, $p=0.0003$) que aquellos del grupo placebo. En consonancia con estos beneficios, los bebés expuestos a dosis repetidas de corticosteroides necesitaron menos terapia de oxígeno ($p=0.03$) y una menor duración de ventilación mecánica ($p=0.01$). La media de peso, talla y circunferencia cefálica en el nacimiento y al alta hospitalaria no fue

diferente entre los dos grupos de tratamiento. La prueba Z para el peso ($p=0.04$) y circunferencia cefálica ($p=0.03$) al nacer fue menor en los niños que recibieron corticosteroides repetidos aunque en el momento del alta hospitalaria la prueba Z no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento ($p=0.29$ para peso, $p=0.48$ para la circunferencia de la cefálica). INTERPRETACIÓN: La exposición a dosis repetidas de corticosteroides prenatales reduce la morbilidad neonatal. En espera de los resultados de los resultados a largo plazo, los beneficios a corto plazo para los bebés en nuestro estudio apoyan el uso de dosis repetidas de corticosteroides en mujeres que permanecen en riesgo de parto muy prematuro 7 o más días después de un ciclo inicial.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Comparar los efectos respiratorios y somatométricos del esquema de corticoterapia único versus múltiple en recién nacidos de madres con parto pretérmino – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2013.

4.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, peso, talla y circunferencia cefálica al nacer en recién nacidos de pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con parto pretérmino que recibieron esquema de corticoides único.
- 2) Determinar la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, peso, talla y circunferencia cefálica al nacer en recién nacidos de pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con parto pretérmino que recibieron esquema de corticoides múltiple.
- 3) Realizar la comparación de las diferentes variables entre ambos grupos de pacientes.

5 Hipótesis

5.1 Hipótesis de investigación

Dado que: el esquema de corticoides múltiple es beneficioso y seguro en gestantes con riesgo de parto pretérmino, reduciendo más casos de enfermedad pulmonar neonatal y morbilidad asociada grave.

Es probable que: sea más eficaz que el esquema de corticoides único en gestantes con riesgo de parto pretérmino.

5.2 Hipótesis estadística

Hipótesis nula: No hay diferencia entre el esquema de corticoides único versus múltiple en recién nacidos de pacientes hospitalizadas con parto pretérmino en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

Hipótesis alternativa: Si hay diferencia entre el esquema de corticoides único versus múltiple en recién nacidos de pacientes hospitalizadas con parto pretérmino en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. Técnicas

Se utilizará la observación documental (revisión de expedientes clínicos) para la recolección de datos de los indicadores descritos en la desagregación de variables.

1.2. Instrumentos

a. Instrumento Lógico

Ficha de Recolección de Datos: Consiste en una ficha de anotaciones en la cual se consignarán todos los datos requeridos para alcanzar el objetivo.

1.3. Materiales de Verificación

- Fotocopias de la Ficha de Recolección de Datos.
- Computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC AMD Turion(tm) 64 X2 Mobile Technology TL-58.
- Impresora.
- Sistema operativo Windows Vista™ Home Basic y procesador de texto Microsoft Word 2007.
- Soporte estadístico SPSS 15.0 for Windows.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Obstetricia (Hospitalización de Alto Riesgo, Sala de Partos, Sala de Operaciones, Atención Inmediata de Recién Nacido, Hospitalización de Neonatología) del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, capital del Departamento de Arequipa – Perú.

2.2. Ubicación temporal

Se trata de una investigación retrospectiva, debido a que se tomarán los datos de las Historias Clínicas de enero a diciembre del año 2013.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas de gestantes que acudieron al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y que fueron diagnosticadas de amenaza de

parto pretérmino en el 2013, y que cumplan con los criterios de inclusión y criterios de exclusión.

a. Población

Todas las historias clínicas de gestantes que recibieron atención en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa del año 2013.

b. Criterios de Inclusión

- Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino desde enero hasta diciembre de 2013.
- Edad gestacional entre 24 semanas 0 días y 31 semanas 6 días, determinada por la fecha del último periodo menstrual y confirmada por ecografía del primer trimestre.
- Pacientes que durante su hospitalización hayan recibido uno o más cursos de betametasona.

c. Criterios de Exclusión

- Ruptura prematura de membranas.
- Madurez pulmonar fetal confirmada.
- Corioamnionitis
- Presencia de alguna malformación fetal severa.
- Estado fetal no tranquilizador.
- Gestante con diabetes mellitus.
- Uso de corticoides sistémicos durante el embarazo.

3. Estrategia de recolección de datos

3.1. Organización

Solicitud formal a la Facultad de Medicina Humana de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.

Planteamiento de Permiso del Director y al Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

3.2. Recursos

a. Recursos humanos

- El Autor: Srta. Amparo Choque Sánchez.
- El Tutor: Md. John Willy Turpo Prieto.
- Grupo recolector de datos.

b. Recursos Físicos

- Local del hospital.
- Ficha de anotaciones.

c. Recursos Financieros

- Financiado por el autor.

3.3. Validación de los instrumentos

El instrumento utilizado consta de una ficha de recolección de datos por lo que no requiere validación y únicamente se verificará que tengan todos los datos posibles de encontrar en una historia clínica.

3.4. Criterios para el manejo de los resultados

a. A nivel de recolección

Para la recolección de datos se procederá a la ubicación de las Historias Clínicas de las gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino atendidas durante el periodo de estudio en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

b. A nivel de sistematización

Para el procesamiento de datos se procederá a transformar los datos al sistema digital y elaborar una Matriz de Datos Estadística para Windows. Se analizará la estadística descriptiva de frecuencias y porcentajes, de donde se obtendrán las distribuciones y las asociaciones entre variables según indican los objetivos.

c. A nivel de estudio de datos

- Estadística descriptiva: Con la finalidad de asegurar que las características básicas fueran las mismas y, por ende, las diferencias obedecieran a las variables en estudio, la muestra se distribuirá al azar entre los dos grupos. La primera parte del análisis será de tipo descriptivo, caracterizando las

variables bajo la forma de promedios (\pm Desviación Estándar) ó porcentajes. Las variables se llevarán a gráficos o tablas, según las características presentes.

- Estadística inferencial: Basados en los resultados obtenidos, para el análisis de comparación de los resultados se utilizará la prueba de χ^2 si las variables son cualitativas y la prueba t de Student si las variables son cuantitativas. Este procedimiento se realizará utilizando el programa informático Statistical Package for de Social Sciences (SPSS)[®] (SPSS, Inc., Chicago, IL) versión 15.0. Se aceptará significancia estadística ante valores de p menor o igual a 0.05.



CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	TIEMPO																			
	Setiembre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero			
Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X																
Elaboración de proyecto					X	X	X													
Aprobación de plan de tesis									X	X	X									
Recolección de datos											X	X	X							
Procesamiento, análisis e interpretación													X	X						
Elaboración del informe final																	X	X	X	