



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA 3**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**“COMPARACION DEL EFECTO DE DOS TIPOS DE ESQUEMAS  
DE FARMACOS INDUCTORES DE LA MADUREZ PULMONAR  
FETAL ADMINISTRADOS A PACIENTES CON PARTO  
PRETERMINO MENOR A LAS 34 SEMANAS”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN**

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**Dra. Mayra Guadalupe Pérez Aguayo**

**ASESOR**

**Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano  
Ginecología y Obstetricia**

**México, DF. Mayo de 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*“La investigación se asemeja a los largos meses de gestación,  
y la solución del problema, al día del nacimiento.  
Investigar un problema es resolverlo”  
Mao Tse-Tung*

## **DEDICATORIA**

A Dios, por permitirme terminar este proyecto....

A mi Madre, que aunque ya no está conmigo siempre ha sido mi inspiración para ser perseverante en mis metas...

A mi Esposo Mauricio Padilla Padilla, por su apoyo incondicional durante mi proceso de formación...

A mi Asesor de tesis Dra. Zarela L. Chinolla Arellano, por su paciencia y dedicación para realizar este proyecto...

A la QBP Mirsha Pamela Hernandez Rivera por su apoyo en el procesamiento de las muestras...

**MIL GRACIAS!**

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

**DR. GILBERTO TENA ALAVEZ**

Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

---

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ**

Director en Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

---

**DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ**

Jefa de la División en Investigación en Salud  
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

---

**DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO**

Asesor de tesis  
Médico Gineco Obstetra  
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

## HOJA DE DATOS

### 1. Datos del alumno

Dra. Mayra Guadalupe Pérez Aguayo  
Médico Residente de Ginecología y Obstetricia  
Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.  
Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.  
Tel 57245900 email: may.perez.aguayo@gmail.com

### 2. Datos del asesor

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.  
Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.  
Tel 57245900 Email: zareliz@hotmail.com

### 3. Datos de la tesis

“Comparación del efecto de dos tipos de esquemas de fármacos inductores de la madurez pulmonar fetal administrados a pacientes con parto pretérmino menor a las 34 semanas”.

Mayo 2013

## INDICE

1. ÍNDICE.....	6
2. ABREVIATURAS.....	7
3. RESUMEN.....	8
4. ANTECEDENTES.....	9
5. JUSTIFICACIÓN.....	20
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
7. HIPOTESIS.....	21
8. OBJETIVOS.....	22
a. Objetivo general.....	22
b. Objetivo específicos.....	22
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
a. Lugar del estudio .....	22
b. Diseño de la investigación.....	22
c. Diseño de la muestra.....	23
d. Grupos de estudio .....	23
e. Criterios de selección de pacientes.....	23
I. Criterios de inclusión.....	23
II. Criterios de exclusión.....	23
III. Criterios de eliminación.....	24
f. Definición de las variables.....	25
g. Análisis estadístico.....	28
10. RESULTADOS.....	29
11. DISCUSIÓN.....	40
12. CONCLUSIONES.....	44
13. REFERENCIAS.....	44
14. ANEXOS	
1. Consentimiento informado.....	48
2. Hoja de captura de datos .....	50
3. Pruebas Bioquímicas de madurez pulmonar.....	51

## **ABREVIATURAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
RN	Recién nacido
EMP	Esquema maduración pulmonar
<b>FUR</b>	Fecha de última regla
SDG	Semanas de gestación
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
CL	Cuerpos lamelares
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
HIV	Hemorragia intra-ventricular
LA	Líquido amniótico



## RESUMEN

**Título:** “Comparación del efecto de dos tipos de esquemas de fármacos inductores de la madurez pulmonar fetal administrados a pacientes con parto pre término menor a las 34 semanas de gestación (SDR)”

**Antecedentes:** Los neonatos prematuros antes de las 34 SDG, están en alto riesgo de padecer el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), como consecuencia de la deficiencia de surfactante. Los corticoesteroides han sido utilizados para acelerar la maduración pulmonar (MP), tanto la betametasona como la dexametasona. El régimen convencional de dexametasona recomendado es de cuatro dosis de 6 mg administradas por vía intramuscular cada 12 horas, con latencia de 24hrs extras.

**Objetivo:** Comparar el efecto de dos tipos de esquemas de inductores de madurez pulmonar (EMP) en pacientes con parto pretérmino menores de 34 semanas, mediante pruebas de madurez fetal en líquido amniótico y cuadro clínico de los Recién Nacidos (RN).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo, donde se incluyó 41 pacientes embarazadas con edad gestacional entre 28 y 34 SDG. En el Grupo 1 (G1) con 21 pacientes (Esquema Rápido) se administró Dexametasona 8mg IM c/8hr con 48hrs de latencia y Grupo 2 (G2) con 19 pacientes (Esquema Convencional) con dexametasona 6mg IM c/12hr con 24hrs de latencia. Al momento de la interrupción del embarazo por indicación obstétrica, se realizaron pruebas de maduración fetal en líquido amniótico, además de un seguimiento clínico del RN.

**Resultados:** Los datos clínicos y demográficos de ambos grupos no presentaron diferencias estadísticas según las medidas de tendencia central y T de student. Edad materna para el G1 ( $29.6 \pm 6.7$  años) y G2 ( $29.6 \pm 6.7$  años), la edad gestacional por amenorrea, G1 ( $31.0 \pm 2.0$  semanas) y G2 ( $31.0 \pm 2.3$  semanas), ( $t = 1.670$ ,  $p = 0.103$ ). El peso de los RN G1 tuvo una media de 1820grs, (R  $1820 \pm 569$ grs) y en el G2 M 1594 (R  $1594 \pm 440$ ). La Densidad óptica en G1 18 pacientes (81.8%) fue menor a 650nm, mientras que en el G2 11 (57.9%), sin embargo no se asoció estadísticamente con ninguna complicación neonatal ( $\chi^2 2.819$ ,  $p = 0.043$ ). La medición de cuerpos lamelares en el G1 12 pacientes (44.4%) y 15 en el G2 (55.6%) tuvieron una cifra menor a 50000, sin diferencias estadística ( $\chi^2 2.7$ ,  $p = 0.100$ ). La medición de creatinina en el G1 con 15 pacientes (51.7%) y 14 en el G2 (48.3%) fueron menores a 1.6mg ( $t = 0.623$ ,  $p = 0.537$ ); sin embargo, se asoció significativamente a la presencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria (RM 4.40,  $\chi^2 4.414$ ,  $p = 0.036$ ), Hemorragia Intraventricular (RM 10.3,  $\chi^2 5.837$ ,  $p = 0.016$ ), Uso de surfactante (RM 6.72,  $\chi^2 6.221$ ,  $p = 0.013$ ) y presencia de dificultad respiratoria por valoración de Silverman (RM 6.72,  $\chi^2 6.923$ ,  $p = 0.009$ ). En el caso de hemorragia intraventricular en el G1 se presentó en 5 pacientes (22.7%) y G2 (52.7%) ( $\chi^2 = 3.9$ ,  $p = 0.047$ ). Muerte neonatal en 2 pacientes del G1 con peso de 930gr (28 SDG), potencialmente infectado y el segundo con peso 2450grs (31 SDG), con datos de Hidrops fetal con derrame pericárdico con muerte a las 6 hrs.

**Conclusiones:** Los datos obtenidos sugieren que el EMP rápido ofrece ventajas terapéuticas respecto al EMP convencional, ya que reduce el riesgo de presentar hemorragia intraventricular. Sin embargo, no presentan diferencias entre los resultados de las pruebas de madurez pulmonar. La determinación de creatinina en líquido amniótico parece ser una prueba efectiva para determinar el pronóstico fetal, así como la estimación de la edad fetal. Así como ser un test rápido y accesible.

## **ANTECEDENTES**

El nacimiento de prematuros plantea una carga significativa sobre los sistemas salud ya que afecta a aproximadamente de un 5% a un 13% de todos los recién nacidos en todo el mundo.<sup>1</sup> Los neonatos prematuros especialmente antes de las 34 semanas de gestación, están en alto riesgo de padecer el síndrome de distrés respiratorio (SDR), una grave complicación que permanece como la primera causa de muerte neonatal temprana y de discapacidad a largo plazo.<sup>1,2</sup> La dificultad respiratoria en estos recién nacidos se produce como consecuencia de la deficiencia de surfactante, el pobre desarrollo pulmonar y la inmadurez en otros órganos.<sup>1,3,4</sup>

Desde los Ensayos de Liggins y Howie (1972),<sup>5,6</sup> se han realizado varios ensayos clínicos de los efectos de los corticoesteroides mostrando que si son administrados antes del nacimiento prematuro son eficaces para prevenir el síndrome de dificultad respiratorio, la hemorragia interventricular, la enterocolitis necrotizante así como también disminuyen la mortalidad neonatal.<sup>1-6</sup> Las dosis determinadas de su uso en caso de la dexametasona es la aplicación de 6 mg intramuscular, con un intervalo de 12 hrs por cuatro dosis con un máximo efecto a partir de las 24 hrs posterior a la última aplicación y antes de que pasen 7 días de la última dosis.<sup>7,8,9.</sup>

### **Fisiología pulmonar**

El desarrollo pulmonar es un proceso complejo y altamente organizado, en el que se reconocen varias etapas dinámicas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular, alveolar, maduración micro-vascular, hiperplasia activa e hipertrofia.<sup>10</sup> Cuando se inicia la etapa pseudoglandular (entre la semana 8 y la 16 SDG), se lleva a cabo una división progresiva de los bronquiolos terminales hasta 12 y 23 divisiones de la vía aérea. Que serán los futuros bronquiolos respiratorios. En la etapa canalicular (entre la 17 y la 27), aparecen canales vasculares que se aproximan a los espacios aéreos en formación.<sup>11,12</sup>

Generando un pulmón pre-viable a un pulmón potencialmente viable, donde se deben llevar a cabo los siguientes procesos para la función pulmonar extrauterina: 1) Aparición de unidades acinares, 2) Desarrollo de la barrera alveolo-capilar, y 3) Inicio de la síntesis de surfactante. Las membranas basales del epitelio respiratorio y vascular se fusionan, lo que va a permitir el intercambio gaseoso en la vida extrauterina. La superficie de la barrera alveolo-capilar aumenta de forma exponencial a lo largo de la etapa canalicular adelgazándose progresivamente. Es en esta etapa del desarrollo pulmonar donde las células que van a dar origen a los neumocitos tipo I y II ya pueden ser reconocidas. Los neumocitos tipo II mantienen su forma cuboídea apareciendo en su citoplasma glucógeno y cuerpos lamelares que indican el comienzo de la producción de surfactante por el pulmón fetal.<sup>11-13</sup>

Durante la etapa sacular (desde las 28 SDG hasta el término de la gestación), disminuye del espesor del intersticio, la aparición de los tabiques en los sáculos terminales y el adelgazamiento del epitelio. Se describen cuerpos lamelares más grandes y en mayor cantidad. Seguido por el desarrollo de la vasculatura pulmonar, para concluir en la formación de la unidad alvéolo-capilar, que es la fase del desarrollo pulmonar fetal que aparece desde las 36 SDG aproximadamente y culmina hasta la vida extra uterina a los 2 o 3 años de edad. El desarrollo pulmonar completo se da en los primeros años de vida, siendo la fase de hiperplasia e hipertrofia con la cual culmina el desarrollo pulmonar hasta la edad aproximada de 8 años de edad. Todos estos procesos se encuentran supeditados estrechamente por factores genéticos, factores de crecimiento y evolución del embarazo.

Sin embargo, se conoce que el desarrollo pulmonar fetal se logra culminar en caso del nacimiento antes del término, pero hay una disminución significativa de complicaciones con la aplicación de esteroides ya que inducen prematuramente la secreción de los fosfolípidos y generación ó aplicación externa de surfactante necesarios para llevar a cabo su función en la vida extrauterina.<sup>13,14,15</sup>

<b>FASE</b>	<b>EDAD GESTACIONAL O POSTNATAL</b>	<b>PRINCIPALES EVENTOS</b>
<b>EMBRIONARIA</b>	3 a 7 semanas	Desarrollo de las vías aéreas mayores
<b>PSEUDOGLANDULAR</b>	7 a 17 semanas	Aparición de la circulación pulmonar (vasculo-genesis), desarrollo del árbol bronquial hasta nivel de bronquiolos terminales (pre-acinar). Crecimiento vascular de las vías aéreas
<b>CANALICULAR</b>	17 a 27 semanas	Formación de acino. Crecimiento del lecho capilar (angiogénesis). Diferenciación epitelial, aparece el surfactante.
<b>SACULAR</b>	28-36 semanas	Formación de los espacios aéreos transitorios. Deposito fibras elásticas en futuros septos secundarios.
<b>ALVEOLAR</b>	36 semanas- 2 a 3 años	Aparición de septos secundarios, formación de alveolos
<b>MADURACION MICROVASCULAR</b>	0 a 3 años	Adelgazamiento de la pared interalveolar, fusión de la bicapa capilar a una singular
<b>HIPERPLASIA ACTIVA</b>	0 a 3 años	Aumenta el número de alveolos, poco cambio en su tamaño
<b>HIPERTROFIA</b>	3 a 8 años	Aumento del tamaño alveolar, con crecimiento celular mayor corporal

Tabla 1. Fases del desarrollo pulmonar fetal según la edad gestacional.<sup>11-15</sup>

### **Composición y función del surfactante**

El surfactante reduce en forma significativa la tensión superficial dentro del alvéolo pulmonar, previniendo el colapso durante la respiración. Está formado principalmente por fosfolípidos hasta en un 80%, tan solo 8% de lípidos neutrales y el resto de proteínas.<sup>16</sup> La clase predominante de fosfolípidos es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol.

De todos estos, la DPPC tiene las propiedades de reducir la tensión alveolar superficial, pero requiere del surfactante y otros lípidos para facilitar su absorción en la interfase aire-líquido.<sup>17</sup> Las apoproteínas del surfactante son cuatro: SP-A, B, C y D. Las apoproteínas A y D son hidrofílicas, mientras que B y C son hidrofóbicas.

SP-A y SP-D se encargan de la defensa contra los patógenos que son inhalados y la SP-A tiene la función de regular la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie.<sup>16-18</sup>

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para mejorar la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos.<sup>18</sup> El surfactante se incorpora a los neumocitos para ejercer varios efectos, entre ellos: los efectos antiinflamatorios y propiedades inmunológicas, disminuyendo los efectos de los radicales de oxígeno, protección a las células pulmonares, aglutina bacterias y antígenos, activa a los macrófagos y la fagocitosis, además de eliminar las endotoxinas. El surfactante es producido en los neumocitos tipo II del alvéolo. Es ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares (CL) y éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo.<sup>19,20</sup>

### **Mecanismo de acción de los esteroides a nivel pulmonar fetal**

Las proteínas receptoras del citoplasma tienen afinidad por los corticoesteroides. Generando el complejo corticoesteroide-proteína el cual migra hacia el núcleo celular donde se liga a un segundo receptor proteico; provoca síntesis de proteínas transcribiendo ADN a ARNm. El complejo corticoesteroide-receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARNm para la síntesis de proteínas específicas, entre ellas las proteínas surfactantes B y C, que tienen una participación fundamental en el desarrollo y la función pulmonar.<sup>21</sup> Disminuyendo la tensión superficial en el alvéolo pulmonar.

En general, los corticoesteroides actúan incrementando la secreción de surfactante pulmonar en el neumocito tipo II. Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular, facilitando que el corticoesteroide interactúe con receptores en el ámbito nuclear. La unión al receptor induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN.<sup>21,22</sup>

El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con elevación en la producción de fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina y de las proteínas SP-A y SP-B). Los trabajos de Liggins demostraron que una sola dosis de corticoesteroide era capaz de incrementar la secreción de surfactante pulmonar incluso siete días después de su administración.<sup>23</sup>

También puede favorecer el desarrollo estructural pulmonar mediante mayor producción de elastina y colágena, y el adelgazamiento de tabiques alveolares facilitando el intercambio de gases.<sup>21,23</sup>

### **Aplicación de corticoesteroides y beneficios en la etapa prenatal**

Liggins en 1969 demostró que los pulmones de los corderos nacidos prematuros se convirtieron en funcionalmente maduros después de la administración prenatal de corticoides.<sup>5</sup> Después de estos estudios iniciales en animales, Liggins y Howie (1972) y luego otros investigadores realizaron varios ensayos clínicos para evaluar los efectos de los corticosteroides antes del nacimiento prematuro.<sup>5,6</sup> Desde entonces los corticosteroides son utilizados para acelerar la maduración pulmonar y aumentar la producción de surfactante pulmonar y los lípidos apoproteínas.

Algunos estudios han demostrado que la maduración de los neumocitos tipo II se aceleró y los cuerpos lamelares de esas células eran más numerosos que los controles.<sup>24</sup> Los corticoides, administrados en el período pre o postnatal, aceleran el crecimiento pulmonar por variados mecanismos, a costa de acortar el período de formación de los septos y disminuir el número final de alvéolos.<sup>24,25</sup>

La terapia prenatal con corticoides pretende simular la exposición endógena que ocurre *in útero* y que contribuye a la maduración de diversos órganos y sistemas, entre ellos el pulmón y el cerebro.<sup>26</sup> Los corticoides endógenos permanecen estables hasta la 30 semana de gestación. En el tercer trimestre se produce un aumento paralelo al del cociente lecitina/esfingomielina de hasta siete veces los niveles anteriores, alcanzando al llegar a término valores cercanos a los 125 nmol/l. Durante el trabajo de parto estos niveles se triplican (500-600 nmol/l), descendiendo en la primera semana de vida y alcanzando posteriormente cifras similares a las del adulto. Los niveles de cortisol son proporcionales a la edad gestacional y su pico, en prematuros que nacen a las 28 semanas de gestación, sólo representa un valor aproximado del 40% de los valores de niños a término. Por todo ello se introdujo la terapia prenatal con corticoides, en un intento de propiciar una exposición endógena fetal a los mismos similar a la que acontece en la gestación a término.<sup>26, 27</sup>

Los corticoides aceleran la maduración pulmonar, regulando una gran variedad de sistemas bioquímicos dentro de los neumocitos tipo 2. Pero también influyen en el desarrollo de varios sistemas del organismo, dividiéndose sus efectos en pulmonares y extrapulmonares a nivel endocrino, gastrointestinal, cardiovascular y renal.<sup>26-28</sup>

El uso de corticoides prenatales conlleva una serie de efectos beneficiosos para el feto, que han sido corroborados en diferentes estudios, encontrando en la mayoría de ellos una clara disminución de: Mortalidad neonatal, con aumento de la supervivencia a largo plazo. Disminución del síndrome de distrés respiratorio, disminuyendo el riesgo de daño de la sustancia blanca cerebral y la incidencia de hemorragia intraventricular (fundamentalmente grados III-IV), mediante varios mecanismos:

- Estabilización de la presión arterial sanguínea, con perfusión cerebral más estable.
- Maduración de las células de la matriz germinal..<sup>26-30</sup>

### **Uso actual de fármacos para inducir madurez pulmonar fetal**

Actualmente la betametasona o la dexametasona son los corticoesteroides recomendados para usar en la práctica clínica. Además que poseen una actividad glucocorticoide intrínseca importante y la menor actividad mineralocorticoide. La betametasona se encuentra en dos formas farmacéuticas diferentes: el fosfato sódico de betametasona, una solución con una vida media biológica corta de 36 a 72 horas; y el acetato de betametasona, una suspensión con una vida media relativamente larga. Mientras que la dexametasona viene generalmente en forma de fosfato de sodio de dexametasona, una solución con una vida media biológica corta de 36 a 72 horas.<sup>1, 4, 7, 30-31</sup>

Tanto la betametasona como la dexametasona pueden cruzar la barrera hemato-placentaria en su forma activa y su eficiencia es equivalente. La composición química de la betametasona y de la dexametasona son prácticamente idénticas, excepto por la configuración de un grupo metilo en la posición 16.

Algunas preparaciones de dexametasona contienen un preservativo de sulfito. Los sulfitos han estado vinculados a la neurotoxicidad en el recién nacido, especialmente cuando se administran en combinación con peróxido de nitrito.<sup>32</sup> El régimen frecuente de dos dosis de 12 mg de betametasona administrada por vía intramuscular con 24 horas de diferencia y el tratamiento de cuatro dosis de 6 mg de dexametasona administrada por vía intramuscular cada 12 horas fue recomendado por el National Institute of Health (NIH) 1995 en el Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Esta dosis se corresponde con una alta ocupación de los receptores de esteroides en los tejidos fetales.<sup>30-32</sup>

Estos regímenes resultan en un estimado de ocupación de un 75% de los receptores de corticoesteroides disponibles, que debería proporcionar una inducción máxima de los receptores de corticoesteroides prenatales mediante la respuesta en los tejidos fetales. Las dosis más altas o más frecuentes, no aumenta los beneficios del tratamiento con corticoesteroides prenatales y se ha documentado que pueden aumentar la probabilidad de efectos adversos.<sup>32,33</sup> Existe evidencia de los beneficios neonatales de un curso completo de corticoesteroides prenatales a partir de las 24-48 horas y una duración de hasta 7 días después de la administración del tratamiento. La evidencia sugiere una reducción de la mortalidad, SDR, HIV y enterocolitis necrotizante. Los datos son insuficientes para establecer el beneficio clínico de más de 7 días después de la terapia con corticoesteroides prenatales. Los beneficios o riesgos potenciales de la administración repetida o segunda dosis después de 7 días no se conocen.<sup>8,9,30-34</sup>

Existe un consenso de su administración entre las 24-34 semanas de gestación, cuando existe amenaza de parto prematuro, aunque al principio existieron dudas sobre su utilización entre las semanas 24-28. A partir de las 34 semanas, no existe indicación a menos que se demuestre inmadurez pulmonar.



Habitualmente los corticoides se administran a la madre aun en presencia de complicaciones como son la ruptura prematura de membranas pretérmino, diabetes mellitus con control metabólico y trastornos hipertensivos del embarazo severos principalmente; ya que además de aplican en paciente con alto riesgo de parto pretérmino como son embarazos múltiples, polihidramnios, etc.<sup>35</sup>

### **Evaluación de la madurez pulmonar**

No existe hasta el momento, ninguna prueba en líquido amniótico que pueda dar una información exacta de la edad gestacional del feto, así como la madurez integral del mismo. Tomando en cuenta que cuando efectuamos las pruebas de madurez fetal, básicamente estamos investigando la evolución cronológica de la fisiología del pulmón fetal, con lo cual extrapolamos la información asumiendo la presencia de sustancias lipídicas que indiquen que el pulmón fetal tendrá una funcionalidad suficiente para la sobrevivencia a nivel extrauterino.<sup>36</sup>

Actualmente se han reportado por diferentes autores acerca de otros métodos no invasivos para determinar principalmente la madurez pulmonar fetal, principalmente a través de flujometría doppler y volúmenes funcionales pulmonares in útero.<sup>37</sup> Sin embargo, aún están en estudio ya que presentan un rango de dispersión que hace que sus resultados sean relativamente confiables, pero hace falta mayor evidencia. Por lo que aún se considera a las pruebas bioquímicas del LA como las pruebas estándar para determinar la probable madurez pulmonar del feto.<sup>37,38</sup>

En la etapa prenatal puede realizarse la evaluación de la madurez pulmonar del feto con diversos métodos bioquímicos ó la detección de celularidad evaluando una muestra de líquido amniótico. (Anexo 3) Entre ellos la relación de lecitina - esfingomielina, Test de Clements (dosificación de fosfolípidos en el líquido amniótico), Densidad óptica, recuento de cuerpos lamelares y la determinación de creatinina entre otros, sin embargo, no existe hasta el momento estudio considerado estándar de oro hasta el momento.<sup>39</sup>

### Cuerpos lamelares:

Los cuerpos lamelares son estructuras concéntricas que son producidas por los pneumocitos tipo II, los cuales son secretados hacia el líquido pulmonar fetal, para posteriormente salir hacerse presentes en el LA. Están estructurados por fosfolípidos, de tamaño muy pequeño, similar al tamaño de las plaquetas, principio por el cual pueden ser cuantificados utilizando un cuantificador comercial de plaquetas.<sup>40</sup> Los intervalos del punto de corte que han reportado diversos autores para determinar madurez pulmonar fetal, oscilan a partir de entre 30,000-50,000/ $\mu$ L.<sup>41</sup>

Se ha reportado una variabilidad como el umbral para una cuantificación de cuerpos lamelares para definir la madurez pulmonar fetal, debido a las diferencias entre la velocidad y la longitud al centrifugar el LA. Sin embargo, una cuantificación igual a las cifras anteriores se correlaciona con madurez pulmonar fetal. Diversos autores han reportado el conteo de cuerpos lamelares con una sensibilidad y valor predictivo negativo entre el 80 y 100%, pero con baja especificidad.<sup>40</sup> Siendo similar a la prueba de índice de Lecitina/ Esfingomielina (L/S) y el fosfatidilglicerol. La ventaja de esta prueba respecto a las previas, radica en que es útil en caso de que la muestra sea contaminada por sangre hemolisada ó meconio, sin embargo, los eritrocitos intactos pueden interferir con determinaciones exactas.<sup>40,42</sup>

Los estudios han demostrado una sensibilidad y especificidad así como el valor predictivo positivo y negativo la han reportado entre 100%, 96%, 70% y 90% respectivamente. Además de que catalogan esta prueba como rápida y objetiva, realizada casi por cualquier laboratorio.<sup>40-42</sup>

### Densidad óptica:

Dentro de las pruebas que se realizan desde hace muchos años y han permanecido, se encuentra la determinación de la Densidad óptica. Esta prueba se basa en la cuantificación de pigmentos biliares en el líquido amniótico, la cual se ha determinado mediante espectro-fotometría, donde se verifica la absorción de luz a una longitud de onda de 650 nm en el líquido amniótico.<sup>43</sup>

El aspecto turbio del líquido es directamente proporcional a la concentración de los fosfolípidos. Si obtenemos un dato de diferencia de densidad óptica menor a 0.015, asumimos que el feto está maduro. Sin embargo este estudio no se debe evaluar si el líquido amniótico presenta contaminación con sangre o meconio. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo en esta prueba 95%, 70%, 97% y 51% respectivamente.<sup>45</sup>

#### Creatinina:

La concentración de creatinina aumenta en el LA progresivamente durante el embarazo y muestra la evolución de la maduración renal del feto entre las 36 y 37 semanas, los valores promedios están entre 1.40 y 1.60 mg/dl. Concentraciones mayores a 2.0 mg/dl de creatinina en LA sugieren gestaciones de más de 36 semanas ó una funcionalidad renal adecuada. Posteriormente entre las 38 y 40 SDG puede oscilar entre 2.0 2.5 mg/dl.<sup>46</sup> Por lo que se ha utilizado esta medición para determinar la madurez de un feto, a pesar de que sea indicador específico de la función renal, ya que un índice entre 1.5 - 1.9 mg/dL se asocia a síndrome de dificultad respiratoria, y Síndrome de distrés respiratoria (antes Membrana Hialina) en un 50 % a 75% de los RN.<sup>47</sup> En esta prueba igual que el resto en LA se debe considerar que la contaminación con sangre puede cambiar los niveles de creatinina por el contenido adicional de fosfolípidos que aporta el plasma materno; generando falsos positivos para madurez pulmonar.<sup>46,47,48.</sup>

#### Otros estudios de Madurez Pulmonar fetal:

Se han determinado varios estudios para evaluar y determinar la madurez del feto, entre ellos el estudio de *Fosfatidilglicerol*, cuya función, es estabilizarla molécula de lecitina en la interfase aire –líquido, en la superficie del alvéolo-pulmonar. Siempre debe ser informado junto al índice *Lecitina/Esfingomielina* (L/E), la cual se ha considerado por varios autores una prueba de gran certeza, ya que la lecitina a partir de las 35 SDG asciende significativamente hasta cuatro veces sobre la esfingomielina; lípido que normalmente se encuentra en

la membrana celular y presenta muy poca variación durante la gestación por lo que se utiliza para estandarizar el contenido de lecitina.<sup>49</sup>

El índice L/S antes de las 31 semanas es menor de 1, alrededor de las 32 semanas este índice es igual a 1. Desde las 35 SDG en adelante, el índice es mayor que 1, debido al aumento de la lecitina por sobre la esfingomielina. Otro factor importante es que no se altera con la presencia de meconio o sangre en el LA. Su detección se hace mediante la técnica de cromatografía en placa fina de sílica - gel junto con el índice L/E, ó con técnica inmunológica de aglutinación, por lo que ambas pruebas son técnicas de alto costo y demora alrededor de tres horas al igual que el índice de L/E, debe ser realizada por personal capacitado para ello, además de que la estandarización de la técnica puede variar y con ello generar modificaciones en la sensibilidad y especificidad de la misma.<sup>50</sup>

Otra técnica para evaluar maduración pulmonar fetal es la *Polarización Fluorescente TDx FLM II* (Medición razón Surfactante / Albúmina), la cual es una prueba automatizada basada en un microviscosímetro, utilizando un colorante fluorescente único (N-( $\alpha$ -palmitoil-e-N-(4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole)-L-lisina)-2-aminoetanol-N(trimetil-amino-etanol)-fosfato (PC16), el cual es un derivado de la lecitina.<sup>51</sup> Y aunque la afinidad se da también a la albúmina, la polarización total de la muestra refleja la razón de surfactante/albúmina, el cual se correlaciona con la madurez pulmonar fetal, cuando se detecta 50-70mg de surfactante/g de albúmina. Por lo que la hace una prueba eficaz en donde solo se requiere 1 mL de LA para generar una medición cuantitativa, rápida y automatizada. Sin embargo, no se cuenta con la técnica en muchos laboratorios, haciéndole poco accesible.<sup>51,52</sup>

## JUSTIFICACION

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatales y es responsable de 75% de las muertes neonatales. Las principales complicaciones asociadas con la prematurez que han sido identificadas 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*. La aplicación de corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar fetal mejora el pronóstico disminuyendo la morbilidad y mortalidad perinatales. El corticoesteroide con el que cuenta el IMSS es la Dexametasona, utilizándose en el Hospital de Gineco-Obstetricia (HGO) N. 3 La Raza un Esquema Rápido modificado de 24mg a razón de 8mg intramuscular cada 8 horas por 3 dosis. Sin embargo desconocemos si la administración de este esquema, puede generar el mismo efecto, que el tratamiento de cuatro dosis de 6 mg cada 12 horas recomendado por el National Institutes of Health en 1995 (Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes). Este estudio permitirá conocer si el esquema de dexametasona que tradicionalmente se ha administrado en esta unidad (Esquema rápido), brinda iguales o diferentes beneficios, que el esquema que propone la literatura internacional, ya que si bien las dosis totales son iguales, así como el tiempo de latencia para el efecto del esteroide y para la evolución del RN a la interrupción del embarazo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los corticoesteroides son la base del manejo en pacientes con riesgo de parto pretérmino ya que se ha demostrado que disminuyen la morbimortalidad del recién nacido generando una secreción mayor de sustancias lipídicas a nivel pulmonar, acelerando la madurez pulmonar fetal. Siendo establecido el manejo con betametasona y dexametasona, sin embargo, el Esquema Rápido que se utiliza en la UMAE Hospital de Ginec Obstetricia No.3; ha sido utilizado durante largos años sin tener documentada su efectividad. De ahí que surja la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe alguna diferencia en las pruebas de madurez fetal del líquido amniótico así como en el cuadro clínico del recién nacido pretérmino menor de 34 semanas que recibió el Esquema Rápido (8 mg de dexametasona intramuscular cada 8 horas, 3 dosis) Vs Esquema convencional (6 mg de dexametasona intramuscular cada 12 hrs 4 dosis)?

## **HIPOTESIS**

El esquema de inductores de madurez pulmonar Rápido de la UMAE: HGO N.3 es más efectivo que el esquema de inductores de madurez pulmonar convencional

## **HIPOTESIS NULA**

El esquema de inductores de madurez pulmonar utilizado en la UMAE: HGO N.3 es igualmente efectivo que el esquema de inductores de madurez pulmonar convencional

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Comparar el efecto de dos tipos de esquemas de fármacos inductores de la madurez pulmonar fetal administrados a pacientes con parto pretérmino menor a las 34 semanas, mediante pruebas de madurez fetal en líquido amniótico y cuadro clínico de los recién nacidos.

Objetivos específicos:

- Comparar los resultados de madurez pulmonar con pruebas de líquido amniótico (Densidad óptica, niveles de creatinina y cuantificación de cuerpos lamelares) de Esquema Rápido de MP Vs Esquema convencional.
- Comparar con datos clínicos de los recién nacidos pretérminos (Apgar, Silverman, síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, etc.) que recibieron Esquema Rápido de MP Vs Esquema convencional.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **1. Lugar donde se realizó el estudio**

Este estudio se realizó en la UMAE del Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social La Raza, en los servicios de Perinatología, Pediatría y Quirófano.

### **2. Diseño de la investigación**

Tipo de Estudio

- a) Por el control por el investigador: Observacional
- b) Por la medición de las variables: Transversal
- c) Por la presencia de dos grupos de estudio: Comparativo
- d) Por la captación de datos: Prolectivo
- e) Por la estrategia de intervención: Abierto

### 3. Diseño de la Muestra

*Población de estudio:* Se incluyeron pacientes con edad gestacional entre las 28 y 34 semanas por ultrasonido y/o fecha de última regla, en los diferentes servicios del hospital de la UMAE: Hospital de Gineco-obstetricia No.3

*Tamaño de la Muestra:* Se estudiaron un total de 40 pacientes en total, 19 pacientes con esquema de maduración fetal convencional y 21 pacientes con esquema rápido.

### 4. Criterios de selección

#### Grupo 1: Esquema Rápido

Embarazadas de 28 a 34 SDG que hayan recibido EMP con dexametasona 8mg IM c/8hr 3 dosis. Con una latencia mayor a 48 hrs y no mayor a una semana de aplicado el fármaco.

#### Grupo 2: Esquema convencional

Embarazadas de las 28 a de 34 SDG con EMP con dexametasona 6mg IM c/12hr, 4 dosis. Con una latencia mayor a 24hrs y mayor a una semana de aplicado el fármaco.

#### *Criterios de inclusión*

- Cualquier edad materna
- Embarazos de 28 a 34 semanas por FUR y/o USG.
- Que cumplan la dosis e intervalo de administración del EMP.
- Grupo 1 que cumplan la latencia para el efecto del corticoesteroide de 48hrs o mas y menos de 7 días y Grupo 2 que cumplan la latencia para el efecto del corticoesteroide de 24hrs o mas y menos de 7 días

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con embarazo complicado por Diabetes Mellitus.
- Pacientes que hayan estado recibiendo corticoesteroides (dexametasona y betametasona) por otras patologías.
- Diagnóstico de malformaciones congénitas pulmonares.
- RN con edad gestacional por capurro mayor a las 34 SDG.



### *Criterios de eliminación*

- Recién nacido que amerite traslado a otra unidad.
- Pacientes que hayan recibido EMP previamente menor a una semana.
- Recién nacido al que se diagnostique malformación congénita al nacimiento.
- Edad gestacional mayor de 34 semanas por Capurro.
- Que no sea posible la obtención de líquido amniótico para su estudio.
- Que la muestra de líquido amniótico sea contaminada por sangre materna y/o meconio.

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION	FORMA DE CODIFICACION
<b>Esquema inductores de madurez pulmonar "convencional"</b>	Dexametasona 6mg intramuscular cada 12hrs por 4 dosis	Se determinara cuando la paciente haya completado el esquema convencional de corticoesteroides	Independiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Esquema inductores de madurez pulmonar "Rápido"</b>	Dexametasona 8mg intramuscular cada 8hrs por 3 dosis	Se determinara cuando la paciente haya completado el esquema rápido de corticoesteroides	Independiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Síndrome de distress respiratorio</b>	Se debe a una deficiencia de tensoactivo que origina una menor distensibilidad pulmonar, atelectasias y desajuste V/Q.	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnostico de acuerdo a hallazgos clínicos y signos radiológicos	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Hemorragia interventricular</b>	La hemorragia interventricular (HIV) consiste en sangrado de la matriz germinal y las regiones periventriculares del cerebro	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnostico de acuerdo a hallazgos clínicos y por USG	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	Enfermedad del RN multifactorial caracterizada por edema, ulceración y necrosis de la mucosa gastro-intestinal y sobre-infección bacteriana de la mucosa.	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnostico de acuerdo a hallazgos clínicos, radiográficos o paraclínicos	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Edad por Capurro</b>	Método para evaluar la edad gestacional de acuerdo a los datos somáticos y neurológicos del recién nacido.	Se suman los valores de los datos somáticos y los signos neurológicos, agregando una constante (K) de 200 días, dividida entre 7 para obtener la edad gestacional.	Dependiente Cuantitativa Discreta	Cinco datos somáticos: 1. Formación del pezón 2. Textura de la piel 3. Forma de la oreja 4. Tamaño de la

				<p>mama</p> <p>5. Surcos plantares</p> <p>Dos signos neurológicos:</p> <p>a) Signo "de la bufanda"</p> <p>b) Signo "cabeza en gota".</p>
<p><b>Puntaje Silverman y Anderson</b></p>	<p>Es un examen que valora la función respiratoria de un recién nacido, basado en cinco criterios.</p>	<p>Puntaje que otorga el pediatra para valorar si existe dificultad respiratoria de acuerdo a la presencia de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Movimientos toraco-abdominales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rítmicos y regulares = 0 puntos</li> <li>- Tórax inmóvil y abdomen en movimiento = 1 punto</li> <li>- Tórax y abdomen suben y bajan con discordancia = 2 puntos</li> </ul> </li> <li>2. <b>Tiraje intercostal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se aprecia = 0 puntos</li> <li>- Discreto = 1 punto</li> <li>- Acentuado y constante = 2 puntos</li> </ul> </li> <li>3. <b>Retracción xifoidea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se aprecia = 0 puntos</li> <li>- Discreta = 1 punto</li> <li>- Acentuada y constante = 2 puntos</li> </ul> </li> <li>4. <b>Aleteo nasal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se aprecia = 0 puntos</li> <li>- Discreta = 1 punto</li> <li>- Acentuado y constante = 2 puntos</li> </ul> </li> <li>5. <b>Quejido espiratorio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se aprecia = 0 puntos</li> <li>- Leve = 1 punto</li> <li>- Acentuado y constante = 2 puntos</li> </ul> </li> </ol>	<p>Dependiente</p> <p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0 puntos, sin asfixia ni dificultad respiratoria.</li> <li>2. 1 a 3 puntos: leve.</li> <li>3. 4 a 6 puntos, moderada.</li> <li>4. 7 a 10 puntos severa.</li> </ol>

<b>Puntaje de Apgar</b>	Examen clínico donde se realiza una prueba medida en 5 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple y clínica del estado general del neonato después del parto.	El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros fisiológicos-anatómicos simples, que son: color de la piel, frecuencia cardíaca, reflejos, tono muscular y respiración. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test	Dependiente Cualitativa Ordinal	1.>7 normal 2. 4-6 Algún compromiso 3.0-3 Urgencia neonatal
<b>Densidad óptica</b>	Método de análisis que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto	Resultado obtenido mediante la centrifugación del líquido amniótico expresado en nanómetros; mayor de 650 indican madurez pulmonar	Dependiente Cualitativa Discreta	1.>650 2.<650
<b>Concentración de creatinina en el líquido amniótico</b>	Concentraciones iguales ó mayores de 1.6 mg de creatinina verdadera por 100 ml de líquido amniótico, indica embarazos iguales ó mayores de 36 semanas.	Resultado obtenido mediante la centrifugación de líquido amniótico, concentraciones iguales ó mayores de 1.6 se considera madurez pulmonar	Dependiente Cualitativa Discreta	1.>1.6 2.<1.6
<b>Cuerpos lamelares</b>	Son estructuras producidas por los neumocitos tipo 2 donde se almacena el surfactante	Resultado obtenido mediante cuantificación por observación en el microscopio mayor de 50.000 cuerpos lamelares (CL/μL)	Dependiente Cualitativa Discreta	1.< 50.000 2.> 50.000

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recolectados los datos y codificados en la hoja de cálculo correspondiente se procedió a su análisis mediante el programa IBM SPSS v. 21.0. Se realizó una primera fase descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión, se determinó la presencia o ausencia de normalidad en la distribución mediante la prueba *Kolmogorov-Smirnov*. Se analizaron las características clínicas y demográficas de los dos grupos de tratamiento para establecer la homogeneidad de ambos mediante prueba de *chi cuadrada* para variables cualitativas y *prueba de t de Student* para variables cuantitativas con distribución normal y para aquellas sin normalidad la prueba *U de Mann-Whitney*.

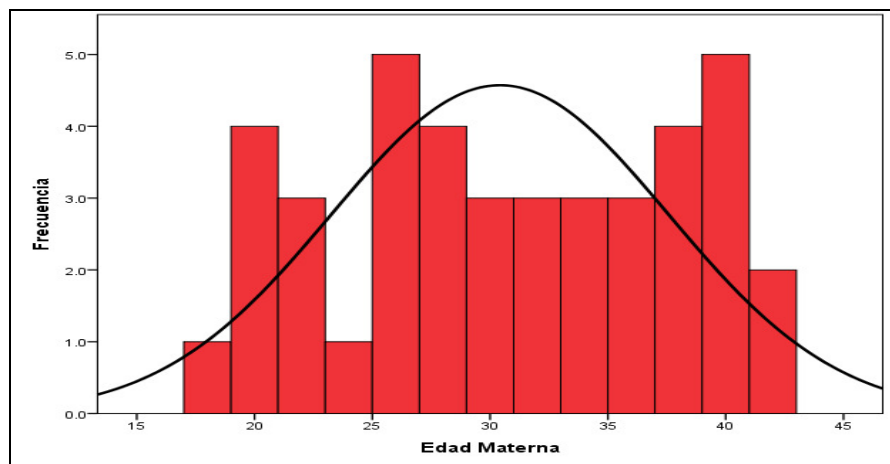
En el análisis bivariado se estableció la presencia de correlaciones entre variables cuantitativas del estudio, y entre las determinaciones del líquido amniótico (densidad óptica, cuerpos lamelares y creatinina), mediante el *Coefficiente de correlación de Pearson*. La distribución de estas variables del líquido amniótico en los grupos de tratamiento y la presencia de diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba *t de Student*; mediante los puntos de corte definidos en el protocolo se emplearon las formas dicotómicas de estas variables para establecer su asociación con los resultados neonatales en análisis por tablas de contingencia con prueba de *chi cuadrada* para determinar significancia estadística, en caso de encontrarse se procedió al cálculo de razón de momios para establecer la fuerza de asociación.

Los resultados neonatales en relación a los grupos de tratamiento mediante análisis en tablas de contingencia y prueba de *chi cuadrada* para determinar significancia estadística, análisis de riesgo relativo, reducción de riesgo relativo, reducción de riesgo absoluto, razón de momios y número necesario a tratar para establecer las ventajas terapéuticas entre uno y otro esquema. En todos los casos un nivel de significancia estadística alfa menor o igual a 5% ( $p \leq 0.05$ ) y un intervalo de confianza de 95%.

## RESULTADOS

### ***Características generales de las pacientes***

Se conformó una muestra total de 41 pacientes, 22 pacientes en el Grupo 1 (G1) (EMP Rápido) y 19 pacientes en el Grupo 2 (G2) (EMP Convencional), la edad osciló entre 18 y 42 años con un promedio de edad de 30.41 años, para ambos grupos. (Gráfica 1). La edad gestacional por amenorrea fue de 27 a 34 semanas con un promedio 31.02 semanas (s 2.01 semanas), y por ultrasonido de 27 a 36 SDG con un promedio de 31.35 SDG (M 31.35 SDG). Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se determinó que la variable edad materna (Z de K-S 0.794,  $p = 0.56$ ) y edad gestacional por amenorrea (Z de K-S 1.140,  $p = 0.148$ ) asumen una distribución normal; por el contrario no hay normalidad en la distribución de la edad gestacional por ultrasonografía (Z de K-S 1.363,  $p = 0.049$ ).



Gráfica 1. Histograma de la distribución de la edad materna de ambos grupos.

### Grupos de tratamiento

Se conformaron dos grupos de tratamiento, el G1 recibió 3 dosis de 8 mg de dexametasona (cada 8 horas) y el G2 recibió 4 dosis de 6 mg dexametasona (cada 12 horas). El promedio de la edad de las pacientes de G1 fue de 29.6 años ( $\pm 6.7$  años) mientras que el G2 fue de 31.4 años ( $\pm 7.7$  años), ( $t = -0.789$ ,  $p = 0.435$ ). Respecto a la edad gestacional por amenorrea la media del G1 fue de  $31.5 \pm 1.9$  semanas y del G2 de  $30.5 \pm 1.9$  semanas, ( $t = 1.670$ ,  $p = 0.103$ ). La edad gestacional por ultrasonido fue 32 SDG en el G1 (Me 32.0, s = 2.4 semanas) y de 31 semanas en el G2 (Me 31.0, s 2.3 semanas), ( $U = 162.5$ ,  $p = 0.308$ ), todos sin diferencia estadística. (Tabla 1).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
Edad materna	29.6 $\pm$ 6.7 años	31.4 $\pm$ 7.7 años	*p = 0.56
Edad gestacional amenorrea	31.5 $\pm$ 1.9 semanas	30.5 $\pm$ 1.9 semanas	*p = 0.148
Edad gestacional USG	31.7 $\pm$ 2.4 semanas	31.0 $\pm$ 2.3 semanas	**p = 0.308
Edad gestacional Capurro	32.1 $\pm$ 2.3 semanas	31.4 $\pm$ 2.5 semanas	
Peso del RN	1820 $\pm$ 569 g	1594 $\pm$ 440 g	s 521 g
Talla	40.7 $\pm$ 4.8 cm	41.1 $\pm$ 3.9 cm	S 2.9 – 4.8
Gestas	I 7, II 10, III 3, IV 2, V 0	I 8, II 7, III 2, IV 1, V 1	
Partos	0 18, I 3, II 1, III 0	0 14, I 4, II 0, III 1	
Cesáreas	I 13, II 7, III 2	I 13, II 5, III 1	
Abortos	0 18, I 2, II 2	0 14, I 4, II 1	
Control Prenatal	Sí 22, No 0	Sí 18, No 1	
Placenta	Normal 12 Anormal 10	Normal 12 Anormal 7	
Líquido Amniótico	Normal 15 Anormal 7	Normal 12 Anormal 7	
Género del RN	F 9 M 13	F 11 M 8	

Tabla 1.  
 \*Prueba de Kolmogorov-Smirnov  
 \*\*U de Mann-Whitney

## Características generales de los Recién nacidos

En relación a otras características de los recién nacidos se encontró una edad gestacional promedio de 31.8 semanas por evaluación de Capurro (Rango 26 - 34 semanas). En el Grupo 1 de 32.1 semanas (M32.1, s 2.3 semanas) y en el grupo 1 de 31.4 semanas (M 31.4, s 2.5 semanas). El peso promedio de los recién nacidos en el Grupo1 el peso promedio fue de 1820 gramos (M 1820, s 569 gramos) y en el Grupo 2 de 1594 gramos (M 1594, s 440 gramos). La talla en el Grupo 1 de 40.7 centímetros (M 40.7, s 4.8 cm) y en Grupo 2 de 41.1 cm (M 41.1, s 2.9 cm). En todos los casos las diferencias entre grupos no fueron significativas estadísticamente. (Tabla 2)

Considerando lo anterior y al no encontrarse diferencias entre los grupos de tratamiento se concluye que ambos son comparables en el análisis inferencial subsecuente.

### ***Edad gestacional***

Se observó correlación estadísticamente significativa entre las variables de edad gestacional por amenorrea, ultrasonografía y valoración de Capurro mediante el coeficiente de Pearson. (Tabla 2 y Gráficas 3, 4 y 5)

<b>Variable</b>	<b>Edad Gestacional Amenorrea</b>	<b>Edad Gestacional Ultrasonido</b>	<b>Edad Gestacional Capurro</b>
Edad Gestacional Amenorrea		0.948 ( $p \leq 0.05$ )	0.862 ( $p \leq 0.05$ )
Edad Gestacional Ultrasonido	0.948 ( $p \leq 0.05$ )		0.890 ( $p \leq 0.05$ )
Edad Gestacional Capurro	0.862 ( $p \leq 0.05$ )	0.890 ( $p \leq 0.05$ )	

Tabla 2. Correlación de la edad gestacional por tres parámetros clínicos.



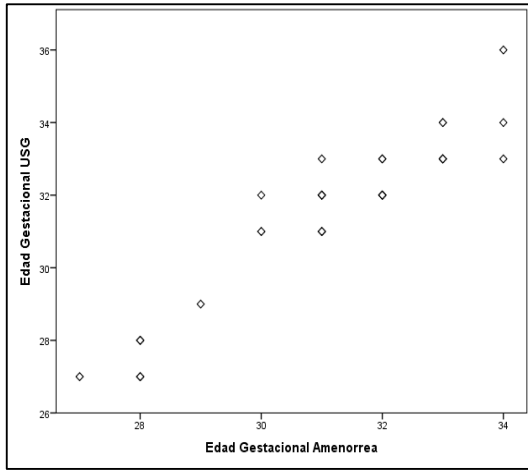


Grafico 3 de dispersión de edad gestacional por amenorrea y USG.

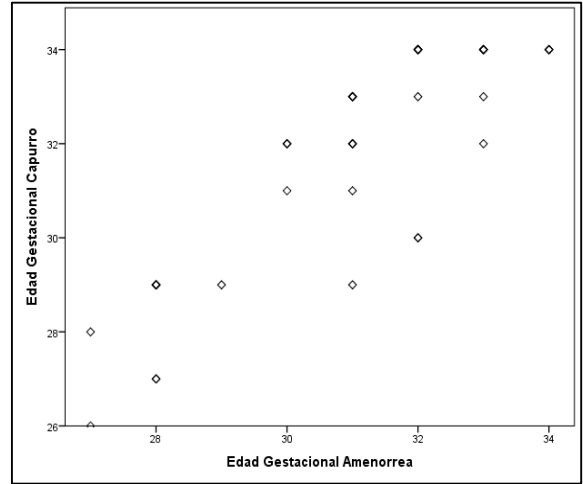


Grafico 4 de dispersión de edad gestacional por amenorrea y capurro.

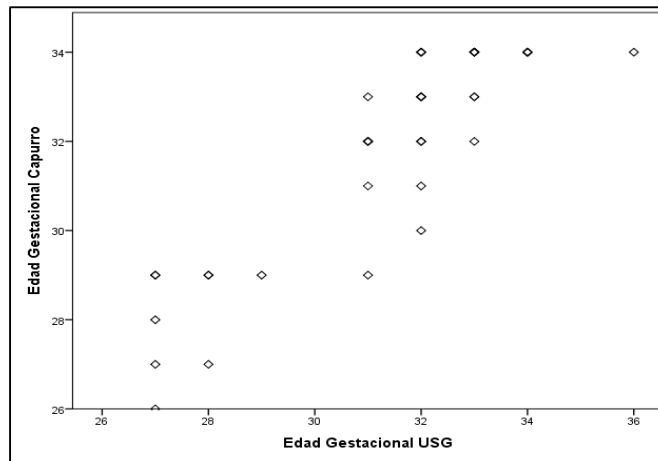
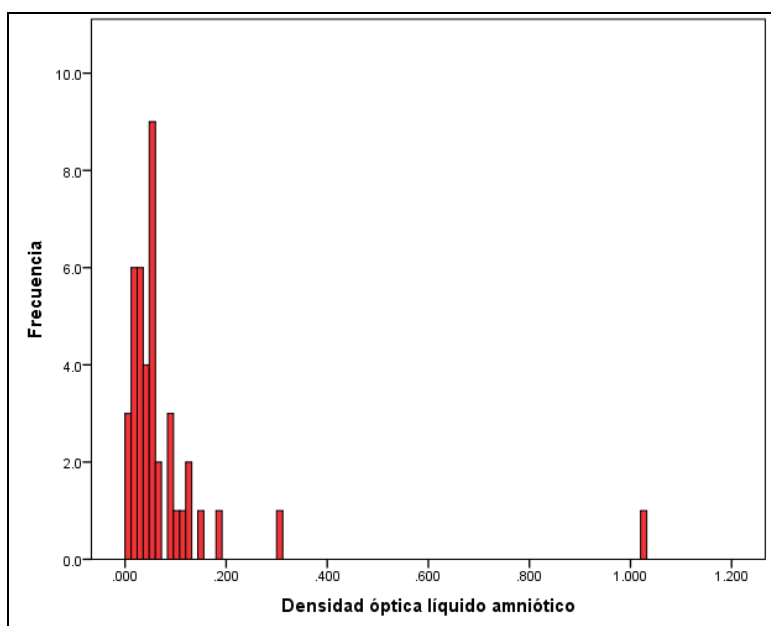


Grafico 5 de dispersión de edad gestacional por USG y Capurro.

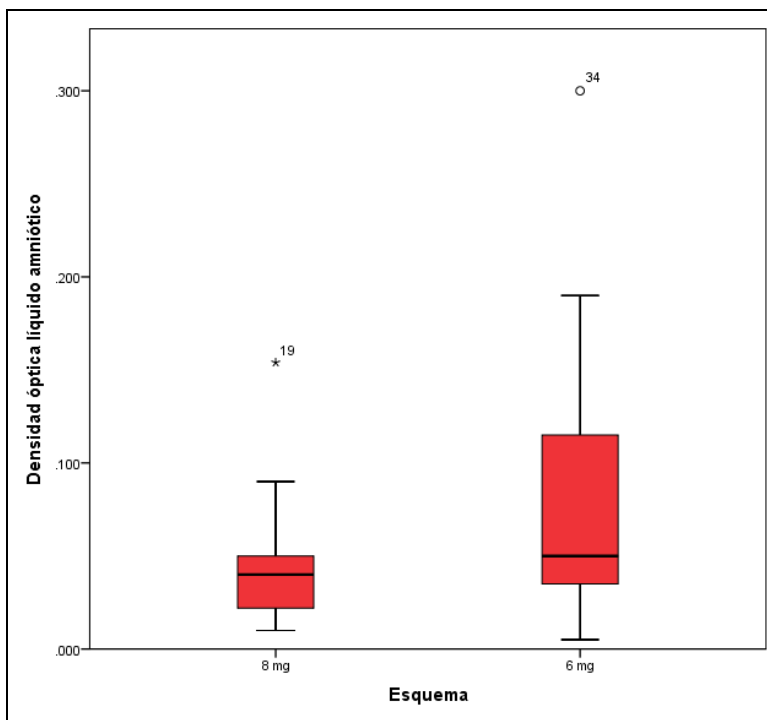
## Parámetros del líquido amniótico

### Densidad óptica

La densidad óptica del líquido amniótico en la muestra osciló entre 0.005 y 1.020 con un promedio de 0.0835. Considerando un valor de corte de 650 nanómetros, en el G1 se observaron 18 pacientes (81.8%) y en el G2 11 (57.9%) con una densidad óptica menor de 650, mientras que con una densidad mayor de 650 se presentaron 4 en el G1 (18.2%) y 8 en el G2 (42.1%), en este caso las diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de *chi cuadrada* ( $\chi^2$  2.819,  $p = 0.043$ ). La densidad óptica no se asoció significativamente a ninguno de las complicaciones neonatales en el análisis de significancia estadística. (Gráficas 6 y 7)



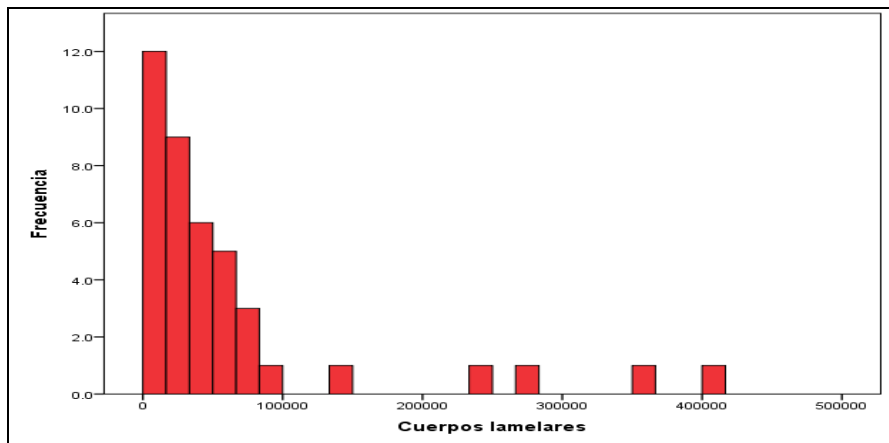
Gráfica 6. Histograma de la distribución de la densidad óptica



Gráfica 7. Diferencia de medias de la densidad óptica en los grupos de tratamiento

### ***Cuerpos lamelares***

La media de los cuerpos lamelares en el G1 se reportó una media de 92273 (M 92273, s 27763) y en el G2 de 27763 (M27763, s 27123), las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $t = 2.346$ ,  $p = 0.024$ ). (Gráfico 8).



Gráfica 8. Histograma de la distribución de los cuerpos lamelares

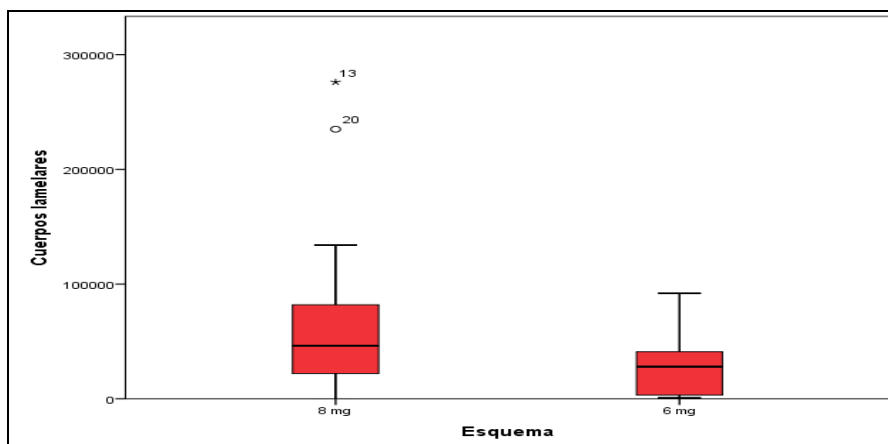


Gráfico 9 de cajas para la diferencia de medias de los cuerpos lamelares

Considerando un valor de corte de 50000, con una cifra menor a este punto se observaron 12 (44.4%) en el grupo 1 y 15 en el grupo 2 (55.6%). De los pacientes con más de 50000 cuerpos lamelares, 10 se encontraron en el grupo 1 (71.4%) y 4 en el grupo 2 (28.6%). Sin embargo se observó significancia estadística ( $\chi^2$  2.7,  $p = 0.100$ ). (Gráfico 9) Los cuerpos lamelares no se asociaron significativamente a ninguno de los resultados neonatales.

### **Creatinina en líquido amniótico**

La creatinina en líquido amniótico en el G11 fue en promedio de 1.53 (M 1.53, s 0.87) y en el G2 de 1.37 (M 1.37, s 0.75), sin significancia estadística ( $t = 0.623$ ,  $p = 0.537$ ). (Gráfico 10) Considerando un valor de corte de creatinina de 1.6, se presentaron con una cifra mayor; 15 pacientes del G1 (51.7%) y 14 al G2 (48.3%), sin significancia estadística en estos recuentos ( $\chi^2$  0.149,  $p = 0.699$ ). (Gráfico 11 y tabla 4)

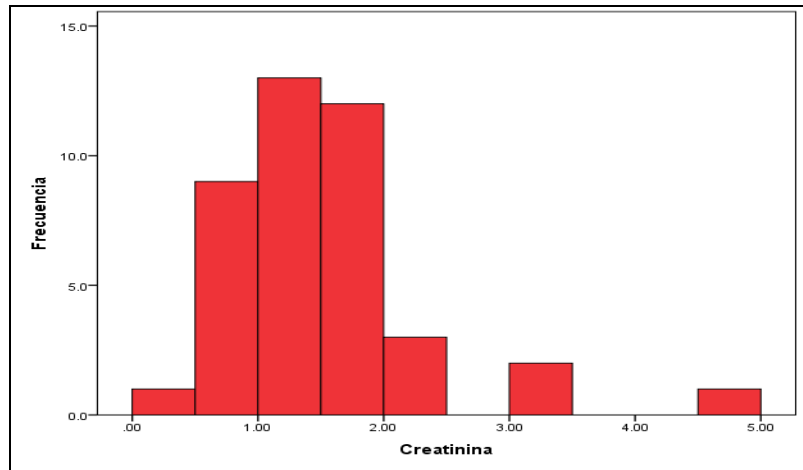


Gráfico 11. Histograma de la distribución de la creatinina en líquido amniótico

La creatinina en líquido amniótico se asoció significativamente a la presencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria (RM 4.40,  $\chi^2$  4.414,  $p = 0.036$ ), Hemorragia Intraventricular (RM 10.3,  $\chi^2$  5.837,  $p = 0.016$ ), Uso de surfactante (RM 6.72,  $\chi^2$  6.221,  $p = 0.013$ ) y presencia de dificultad respiratoria por valoración de Silverman (RM 6.72,  $\chi^2$  6.923,  $p = 0.009$ ). (Tabla 3)

Resultado neonatal	Razón de momios	Chi cuadrada	Valor de p
Silverman	6.72 (1.51-30.1)	6.923	0.009*
SDR	4.40 (1.05-18.4)	4.414	0.036*
Uso de surfactante	6.72 (0.76-59.5)	6.221	0.013*
HIV	10.3 (1.17-90.2)	5.837	0.016*

**Tabla 3. Relación de creatinina con resultado perinatal adverso.**

### Análisis bivariado

Se observó correlación estadísticamente significativa entre los cuerpos lamelares y el nivel de creatinina (Pearson = 0.512,  $p \leq 0.05$ ). La densidad óptica no se correlacionó con ninguna de estas variables. La edad gestacional por amenorrea, por ultrasonido y por Capurro se correlacionó significativamente con los niveles de creatinina en LA (Pearson 0.567, 0.649, 0.627,  $p \leq 0.05$ ) no así con los demás parámetros valorados en el líquido amniótico. (Gráfico 12)

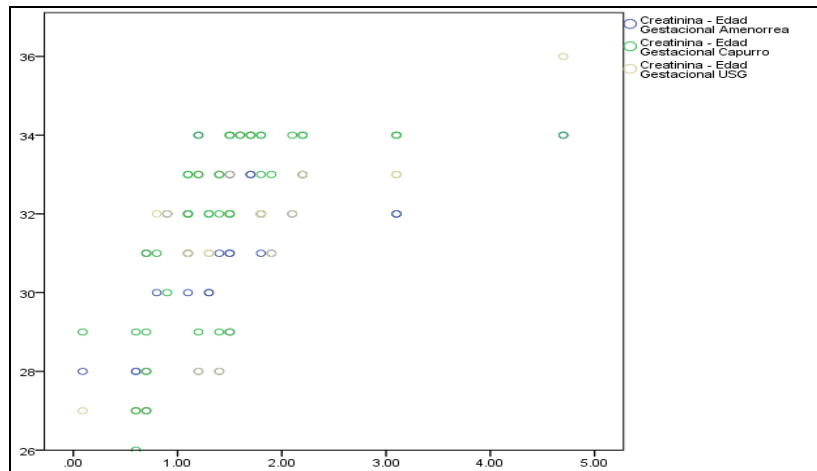


Grafico 12. Dispersión de la creatinina y edad gestacional por amenorrea, USG y capurro)

### **Parámetros neonatales**

#### **Valoración de Apgar al minuto**

En el G1 se presentaron 13 pacientes con Apgar al minuto mayor a 6 (59.1%) y 14 en el G2 (73.7%); con Apgar de 4 a 6 se observaron 7 pacientes (31.8%) en el G1 mientras que en el G2 fueron 5 pacientes (26.3%), con Apgar de 0 a 3 en el G1, 2 pacientes (9.1%) y en el G2 ningún paciente (0%). Esta proporción mayor de pacientes con Apgar menor de 6 en el grupo de tratamiento 1 no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 2.162$ ,  $p = 0.339$ ).

#### **Valoración de Apgar a los 5 minutos**

En el G1, 20 (90.9%) y en el G2, 18 (94.7%); con un Apgar de 4 a 6 se observaron 1 en cada grupo (4.5 y 5.3% respectivamente) y con un Apgar de 0 a 3 sólo un paciente en el grupo A (4.5%). No hubo diferencias significativas mediante la prueba de *chi cuadrada* ( $\chi^2 = 0.891$ ,  $p = 0.641$ ).

#### **Valoración de Silverman**

Presentaron dificultad respiratoria leve 16 en el grupo 1 (72.7%) y 13 en el grupo 2 (68.4%), no tuvieron dificultad respiratoria, 6 en cada grupo (27.3 y 31.6% respectivamente). No hubo diferencias significativas entre estas proporciones ( $\chi^2 = 0.091$ ,  $p = 0.763$ ).

### **Síndrome de Dificultad Respiratoria**

Presentaron SDR en el grupo 1, 15 pacientes (68.2%) y en el grupo 2, 12 (63.2%). Estas diferencias mínimas resultaron sin significancia estadística en la tabla de contingencia mediante la prueba de *chi cuadrada* ( $\chi^2 = 0.114$ ,  $p = 0.754$ ).

### **Uso de surfactante**

Recibieron surfactante pulmonar exógeno (1 o más dosis), en el grupo 1, 4 pacientes (18.2%) y en el grupo 2, 7 pacientes (36.8%). Aunque se observaron estas diferencias, no fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de *chi cuadrada* ( $\chi^2 = 1.808$ ,  $p = 0.179$ ).

### **Hemorragia intraventricular**

En el grupo 1, se presentó en 5 pacientes (22.7%) y en el grupo 2 en 10 (52.6%), con diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 3.9$ ,  $p = 0.047$ ). Con un riesgo relativo en el Grupo 1 de presentar hemorragia intraventricular de 0.43 (IC 95% 0.18 a 1.04), una reducción de riesgo absoluto de 29% (IC 95% 1 – 54%), una reducción de riesgo relativo de 57% (IC 95% 1 a 102%) y una Razón de Momios de 0.27 (IC 95% 0.07 a 1.01).

El número necesario a tratar (*number needed to treat*) fue de 3.34 (IC 95% 2 a 216), es decir que para evitar un evento de hemorragia intraventricular es necesario tratar a 3 pacientes con el esquema del grupo 1. (Gráfico 13)

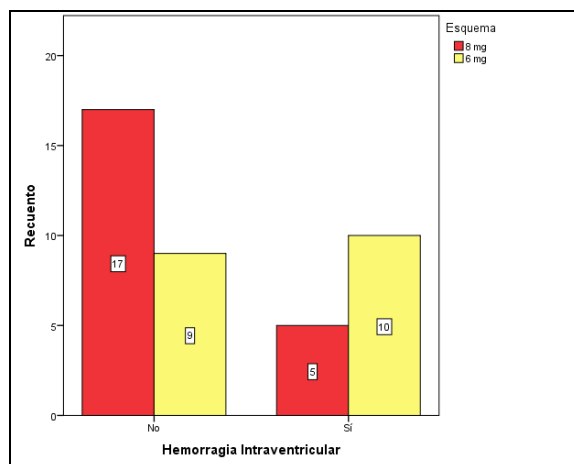


Gráfico 13. Proporción de pacientes con y sin hemorragia intraventricular según el grupo de tratamiento

## Enterocolitis necrosante

Se reportó la presencia de enterocolitis necrosante en 7 pacientes del total (17.1%), en el grupo A se observó en 3 pacientes (13.6%) y en el grupo B en 4 pacientes (21.1%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 0.396$ ,  $p = 0.529$ ).

## Muerte neonatal

Se presentaron dos muertes neonatales, ambas en el grupo 1 (9.1%), sin embargo no hubo significancia estadística en el análisis en tabla de contingencia ( $\chi^2 = 1.816$ ,  $p = 0.178$ )

Variable LA	Resultado neonatal	$\chi^2$	Valor de P
<b>Densidad óptica</b>	Apgar 1'	2.535	0.282
	Apgar 5'	1.339	0.512
	Silverman	0.490	0.699
	SDR	0.631	0.427
	Uso de surfactante	0.029	0.865
	HIV	0.189	0.664
	ECN	0.753	0.386
	Muerte neonatal	0.870	0.351
<b>Cuerpos lamelares</b>	Apgar 1'	0.235	0.889
	Apgar 5'	2.966	0.227
	Silverman	0.427	0.514
	SDR	0.023	0.879
	Uso de surfactante	1.704	0.192
	HIV	0.360	0.548
	ECN	0.285	0.594
	Muerte	1.090	0.296
<b>Creatinina en líquido amniótico</b>	Apgar 1'	1.551	0.460
	Apgar 5'	3.246	0.197
	<b>Silverman</b>	<b>6.923</b>	<b>0.009*</b>
	<b>SDR</b>	<b>4.414</b>	<b>0.036*</b>
	<b>Uso de surfactante</b>	<b>6.221</b>	<b>0.013*</b>
	<b>HIV</b>	<b>5.837</b>	<b>0.016*</b>
	ECN	0.915	0.339
	Muerte	0.870	0.351

Tabla 4. Resultados perinatales en correlación con parámetros en LA.



## DISCUSION

De acuerdo a la revisión bibliográfica el parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal, siendo el responsable del 75% de las muertes neonatales. Numerosas publicaciones posteriormente confirmaron la eficacia de los corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar.<sup>53</sup> No se discute que los corticosteroides prenatales son efectivos para prevenir la morbilidad en el neonata pretérmino. Sin embargo, actualmente algunos autores han reportado una mejor evolución en el uso de betametasona, y en el caso de dexametasona todavía no está claro si el intervalo del corticosteroide es el mejor. Determinar la dosis y el intervalo de dexametasona óptimo es muy importante, ya que la mayoría de las mujeres embarazadas en riesgo de parto prematuro se consideran candidatas al tratamiento prenatal con corticosteroides<sup>32</sup> y en algunas instituciones el fármaco disponible es la dexametasona.

Los test para evaluar la madurez pulmonar juegan un papel importante para establecer las estrategias obstétricas a seguir. La capacidad de cada una de estas técnicas posee determinada sensibilidad, la cual aumenta efectuándolas en paralelo. La correlación con los test de madurez pulmonar debe relacionarse con los resultados neonatales.<sup>41</sup>

La Densidad óptica a 650 nm sigue siendo una prueba biofísica fetal indirecta rápida para evaluación de la madurez. Valor Predictivo (VP) madurez 98%, inmadurez 13%.<sup>54</sup> Los resultados de este trabajo arrojaron que en el grupo 2 (EMP convencional) se presentaron un mayor número de casos que indican madurez pulmonar en líquido amniótico vs el grupo 1; sin embargo no se encontró asociación en relación a los resultados neonatales.

En cuanto al recuento de cuerpos lamelares para valorar inmadurez reportados con una sensibilidad 61.6%, especificidad 89.9%, VPP 45.5%, VPN 94.5%; y los cortes para madurez son sensibilidad 88.9%, especificidad 63.8%, VPP 45.5%, VPN 97.7%.<sup>55</sup> En nuestro estudio a pesar de que se encontró mayor proporción de casos que reportaron madurez pulmonar en el grupo 1 utilizando los parámetros de recuento mayor de 50,000 como punto de corte, no se encontró asociación en relación a los resultados neonatales.

Las concentraciones de creatinina en líquido amniótico se incrementan gradualmente entre las 20 a 32 semanas de gestación y más rápidamente después de estas semanas, estas corresponden de 2 a 4 veces más altas que en suero materno. Las concentraciones de creatinina de 1.6 a 2mg/dl representan una edad de más de 37 semanas de gestación. Adicionalmente esto guarda correlación estadística entre el peso al nacimiento y valores de creatinina en líquido amniótico.<sup>47-48</sup> Según los resultados arrojados en nuestro estudio observamos 12 casos que se relacionan con evidencia bioquímica de madurez pulmonar de las cuales 7 pacientes pertenecieron al grupo 1 (58.3%) y 5 pacientes al grupo 2 (41.7%), sin significancia estadística en estos recuentos entre ambos grupos de estudio. No obstante encontramos una fuerte asociación en la presentación de Síndrome de Dificultad Respiratoria, Hemorragia Intraventricular, uso de surfactante y presencia de dificultad respiratoria por valoración de Silverman con los niveles de creatinina superiores al punto de corte de 1.6mg/dl. Además se observó correlación entre edad gestacional por amenorrea, por ultrasonido y por Capurro con los niveles de creatinina en líquido amniótico. Por lo que de acuerdo a estos resultados apoyamos que la creatinina en líquido amniótico guarda una correlación directa entre el pronóstico fetal y la edad gestacional, a pesar de ser una prueba poco usada en estudios previo y por el contrario, diversos autores la han catalogado como poco útil, debido a los cambios que pueden presentar en caso de alteraciones renales o metabólicas de la madre.

Respecto al líquido amniótico se observó una correlación entre los cuerpos lamelares y el nivel de creatinina; no así con la densidad óptica. En nuestras observaciones en los resultados de las pruebas de madurez pulmonar fetal realizadas (densidad óptica, cuerpos lamelares y determinación de creatina), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio 1 y 2 en relación con los resultados neonatales.

En el análisis de los resultados neonatales en la valoración del Apgar; observamos que la proporción de pacientes con compromiso fetal al nacimiento fue mayor en el grupo de tratamiento 1 con Apgar menor de 6 en el primer minuto; y en la valoración del Apgar a los 5 minutos menor de 6 para ambos grupos. Los resultados fueron muy similares 6.9 y 5.3% respectivamente; en

base a estos hallazgos no se encontró diferencias entre ambos grupos de estudio. Observamos que un gran porcentaje de los recién nacidos en general para ambos grupos de nuestro estudio presentaron dificultad respiratoria leve reportándose del 70.7%; de los cuales 16 se presentaron en el grupo 1 (72.7%) y mientras que 13 fueron en el grupo 2 (68.4%), aunque no encontrando diferencias entre ambos grupos, siendo una de las complicaciones principales presentadas en los recién nacidos. El uso de surfactante fue administrado en 11 pacientes entre ambos grupos de los cuales 4 pacientes correspondieron al grupo 1 (18.2%) y 7 pacientes al grupo 2 (36.8%). Sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, aunque esto puede variar en relación a los criterios de cada pediatra.

Un metaanálisis publicado en 1995 demostró que la administración de corticoesteroides en los partos pretermino se asociaba no solo a la disminución de la mortalidad neonatal y el síndrome de dificultad respiratoria, sino también a la de otras grandes complicaciones de la prematuridad como la hemorragia interventricular (OR = 0,38, IC 95%, 0,23-0,94) y la enterocolitis necrosante (OR = 0,32; IC del 95%, 0,16-0,64).<sup>53</sup> Sin embargo, en este grupo de pacientes en cuanto a la presentación de hemorragia interventricular en los recién nacidos evaluados se encontró una diferencia significativa trascendental entre nuestros grupos de estudio observándose en los recién nacidos del grupo 1 en 5 pacientes que corresponde a un 22.7% y en el grupo 2 en 10 pacientes que corresponde al 52.6%, por lo cual se determinó que el grupo de tratamiento 1 tiene un riesgo relativo de presentar hemorragia interventricular de 0.43 (IC 95% 0.18 a 1.04) siendo los resultados comparables con lo que marca la literatura en metaanálisis previamente realizados, además nuestros resultados arrojaron que existe una reducción de riesgo absoluto de 29% (IC 95% 1 – 54%), una reducción de riesgo relativo de 57% (IC 95% 1 a 102%) y una Razón de Momios de 0.27 (IC 95% 0.07 a 1.01).

El número necesario a tratar (*number needed to treat*) fue de 3.34 (IC 95% 2 a 216), es decir que para evitar un evento de hemorragia interventricular es necesario tratar a 3 pacientes con el esquema del grupo 1. Aunque es importante mencionar que todos los pacientes que presentaron HIV, presentaban datos de Neumonía, Sepsis ó datos de potencialmente infectado, por lo que esto pudiera contribuir con la presentación de esta complicación, sin

embargo, el peso fetal que presentaban los RN del grupo 1 (rango de 900-1200grs) fue menor a los RN del grupo 2 (rango de 900 a 1650grs), por lo que llama la atención que el pronóstico se espera menos sombrío a mayor peso al nacimiento.

Se reporta en la literatura internacional que la mortalidad se encuentra disminuida con la administración de corticoesteroides prenatales. Presentándose en nuestro estudio, solo el reporte de 2 muertes neonatales de las cuales se presentaron en el grupo 1; no obstante no se encontró diferencia estadística significativa en relación al grupo 2. Un RN con 31 SDG con interrupción por RPM con peso de 930gr con 28 SDG, potencialmente infectado y muerte a las 12 hrs de nacido, y el segundo con peso 2450grs con 31 SDG, sin embargo con datos de Hidrops fetalis con derrame pericárdico con muerte a las 6 hrs. Complicaciones que son inherentes a los datos clínicos, por lo que el uso de EMP no interfiere con la evolución natural de la enfermedad en el caso del segundo RN.

Nuestros resultados apoyan que el esquema de inductores de madurez pulmonar disminuye de manera importante la mortalidad neonatal en productos prematuros presentándose una incidencia muy baja sin importar el tipo de régimen utilizado; no así en relación a la morbilidad; encontrándose una considerable diferencia entre nuestros grupos del estudio presentándose en el grupo 1; a quien se administró esquema de dexametasona de 8mg IM c/8hrs, menor incidencia de Hemorragia Intraventricular (HIV) en los recién nacidos; por lo que recomendamos que es una opción terapéutica eficaz para el uso de mujeres en riesgo de parto pretérmino como inductor de madurez pulmonar ya que este esquema ofrece ventajas respecto al esquema tradicional. Sin embargo, consideramos que debería ampliarse el tamaño de la muestra para evaluar según peso fetal, enfermedades maternas y que los resultados puedan traspolarse a la población abierta.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestra casuística y en base a los resultados que obtuvimos, consideramos que la medición de creatinina en líquido amniótico puede ser una prueba bioquímica efectiva para determinar el pronóstico fetal y la estimación de la edad gestacional; ya que se encontró una fuerte asociación entre morbilidad neonatal presentada en ambos grupos de estudio y la correlación entre la edad gestacional. Además de ser un test rápido y un instrumental accesible en la mayoría de los laboratorios.

Con los datos obtenidos en este estudio, sugiere que el esquema de dexametasona de 8 mg cada 8 horas por 3 dosis (Grupo1), ofrece ventajas terapéuticas respecto al esquema de dexametasona administrado al grupo 2 ya que reduce el riesgo de presentar hemorragia Intraventricular. Se requieren estudios adicionales suficientemente grandes para evaluar la morbilidad y mortalidad neonatal a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 1308–17.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84
3. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
4. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 26–32
5. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969; 45:515-23.
6. Liggins GC, Howie N. A Controlled Trial of Antepartum Glucocorticoid treatment for prevention of the Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-25.
7. National Institutes Of Health Consensus Development Conference Statement, February 28- March 2, 1994, Bethesda, Maryland. Effects of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-52

8. Alan HJ, Roger FS. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments; American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 190, 878-81
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2008;111:805–7
10. Bush A. Update in pediatric lung disease 2007. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 686-95.
11. Kotecha S. Lung growth for beginners. Pediatr Respir Rev 2000; 1: 308-13.
12. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. Pediatr Respir Rev 2005; 6: 35-43.
13. Hall S., Hislop A., Pierce C, Haworth S. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries: formation and smooth muscle maturation. Am J Resp Cell Mol Biol 2000; 23:194-203.
14. Hall S., Hislop A., Haworth S. Origin, differentiation and maturation of human pulmonary veins. Am J Resp Cell Mol Biol 2002; 26:333-40.
15. Copland I., Post M. Lung development and fetal lung growth. Pediatr Respir Rev 2004;5 (Suppl A): S259-S264.
16. Rooney S.A, Young S.L, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant, FASEB J 2004, 8:957e-967.
17. Schmidt R, Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Kuchenbuch T, Walmrath D, et al. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. Respir. Res. 2007,8:55.
18. Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest. 2003;111(10):1453–5.
19. Turell C. Advances in surfactant. Emerg Med Clin N Am 26 (2008) 921–928 Emerg Med Clin N Am 26 (2008) 921–928
20. Engle W. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics 2008;121:419– 32.
21. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 248.
22. Caroline AC, Ross RH, Hiller JE. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. Lancet 2006; 367: 1913–19
23. Vidaeff A., Ramin S. Antenatal Corticosteroids After Preterm Premature Rupture of Membranes. Clinical Obstetrics And Gynecology 2011; 54( 2): 337–343
24. Lee J, Park JS, Norwitz ER, et al. Identification and characterization of proteins in amniotic fluid that are differentially expressed before and after antenatal corticosteroid administration. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 388.
25. Padbury J, Gore M, Polk D. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. J Pediatr 1996; 128:167-72
26. Kamath-Rayne B, De Franco E, Marcotte M. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation an evaluation of Neonatal Outcomes. 2012, 119 (5):909-916.

27. Leung- Pineda V, Gronowsta AM. Biomarkers test for fetal test maturity. *Review Biomarkers in Medicine*. 2010; 4 (6):849-857.
28. Shanks A, Gross G, Shim T, et al. Administration of steroids after 34 weeks of gestation enhances fetal lung maturity profiles. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:47.e1-5
29. Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 131 (2007) 154–157.
30. Asabe K. Effect of Maternal Dexamethasone treatment on the Type II Pneumocytes in Hypoplastic Lung by Oligohydramnios: An Ultrastructural Study. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23:967–970
31. Khandelwal M, Chang E, Hansen C, Hunter K, Milcarek B. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized noninferiority open trial. *Am J Obstet & Gynecol*. 2012, 206 (3): 201e-2011e.
32. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The library Cochrane Plus* 2011; N. 1
33. St Clair, Norwitz ER, Woensdregt K, et al. The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio. *American Journal of Perinatology* 2008; 25: 473–80.
34. E.M. McClure et al. A conference report on prenatal corticosteroid use in low- and middle-income countries / *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 115 (2011) 215–219
35. Hulley S; Cummings S. *Diseño de la investigación clínica*. Ediciones DOYMA. España 1993; 232-33.
36. Besnard AE, et al. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol*. 2013, in press
37. Cobo T, Bonet-Carne E, Martínez-Terrón M, et al. Feasibility and reproducibility of fetal lung texture analysis by automatic quantitative ultrasound analysis and correlation with gestational age. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:230-6
38. Palacio M, Cobo T, Martínez-Terrón M, et al. Performance of an automatic quantitative ultrasound analysis of the fetal lung to predict fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:504.e1-5
39. Lee J, Park JS, Norwitz ER, et al. Identification and characterization of proteins in amniotic fluid that are differentially expressed before and after antenatal corticosteroid administration. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (388): e1-10
40. Stimac T, Petrovic O, Krajina P, Haller P. Fetal lung maturity and lamellar body count. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012, 119 (3):S716
41. Khazardoost S, Yahyazadeh H, Borna S, Sohrabvand F, Yahyazadeh N, Amini E. Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005; 25: 257–9.
42. Piazze JJ, Maranghi L, Cerekja A, et al. Amniotic fluid lamellar body counts for the determination of fetal lung maturity: an update. *Journal of Perinatal Medicine* 2005;33:156–60



43. Moodley S, Liu JH, Cheriaks RC, Miller RK, Merrit TA, et al. Fetal pulmonary maturity: Relationship between optical density (650 nm) to the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1983, 21; (3):199-203
44. Sobczak M, Pertynska M, Wilczynski J. Evaluation of predictive value of lung maturity in newborns based on effectiveness of amniotic fluid study. *Ginekol Pol.* 2000;71:340 – 6.
45. Khazardoost S, Shafaat DR, Shafaat M. Sensitivity and specificity of OD650 for prediction of fetal lung maturity. *Journal of Perinatal Medicine.* 37 Suppl 1:349, October 2009
46. Hodari AA, Mariona F, Houlihan R, Peralta J. Creatinine Transport in the Maternal-Fetal Complex. *Obstetrics & Gynecology.* 41(1):47-55, January 1973
47. Hofmeister WL, Mailhot EA, Hensleigh PA. Elevated Amniotic Fluid Creatinine. *Obstetrics & Gynecology.* 57(6) Supplement:2S-5S, June 1981.
48. Begneaud WP, Hawes TP, Mickal A. Amniotic Fluid Creatinine for prediction of fetal maturity. *Obstet Gynecol.* 1969; 34 (1): 7-13.
49. Olson EB, Hartilne JV, Schneider JM, Graven SN. Amniotic fluid bubble stability, L/S ratio, and creatinine concentration in the assessment of fetal maturity. *The Journal of Pediatrics.* 1975; 86 (6): 970
50. Tamina Winn-McMillan, MD, Brad S. Karon, MD. Comparison of the TDx-FLM II and lecithin to sphingomyelin ratio assays in predicting fetal lung maturity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005; 193: 778–82.
51. Lorraine E. WhalenHaymond S, LuzziVI, Parvin CA, GronowskiAM. A direct comparison between lamellar body counts and fluorescent polarization methods for predicting respiratory distress syndrome. *American Journal of Clinical Pathology.* 2006; 126: 894–9.
52. Bizzarro MJ, Gross I. Effects of hormones on fetal lung development. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 31 (2004) 949 – 961.
53. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of fetal lung maturity. ACOG technical bulletin no. 230. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
55. Neerhof MG, Haney EI, Silver RK, Ashwood ER, Lee I, Piazze JJ. Lamellar Body Count Compared whit Traditional Phospholipid Analysis as an Assay for Evaluating Fetal Lung Maturity. *Obstet Gynecol* 2001;97:305-9



**Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EXTRACCION DE LÍQUIDO AMNIOTICO**

México, D.F. a..... del mes de.....de 2012

Nombre de la paciente:

No. Afiliación: \_\_\_\_\_

**Información general:**

Se me ha explicado sobre el estudio que se me propone participar que consiste en realizar pruebas de madurez pulmonar de mi bebé por medio del estudio del líquido amniótico. Que se tomará una muestra de líquido amniótico El procedimiento se realizara durante el procedimiento quirúrgico de Cesárea. El tipo de anestesia requerida será indicada por el anesthesiólogo.

**En qué consiste la toma de muestra:**

Se me ha explicado que la toma de muestra de mi líquido amniótico será durante la interrupción de mi embarazo, la cual consiste en una toma de 3 ml de líquido amniótico para su estudio posterior. Sin riesgo para mi bebé ó mi útero, sin embargo también se me ha explicado que la técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de liquido o en caso de ser cesárea urgente y por beneficio mío y de mi bebé no se tome la muestra. La muestra de líquido amniótico solo nos informara de la presencia o no de madurez fetal y no de otras posibilidades diagnosticas.

**Riesgos de la toma de muestra:**

A pesar de la adecuada elección de la técnica y su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención de cesárea que puedan afectar los órganos y sistemas. Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de mortalidad, si bien la posibilidad es bastante infrecuente. De cualquier forma si ocurriera una complicación, debe saber que todos los medios técnicos de esta Unidad Médica de Alta Especialización están disponibles para intentar solucionarla.

**Compensación:**

Entiendo que no recibiré compensación de ningún tipo por participar en el estudio, así como no tendrá ningún costo las pruebas que se realicen con la muestra de líquido amniótico que done.

**Confidencialidad:** Comprendo que los resultados en caso de ser relevantes en mi padecimiento se me darán a conocer a la brevedad posible. Las pruebas se discutirán conmigo y será confidencial conforme lo señala la ley.

**La participación es voluntaria:** Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Si decido abandonar el estudio, esto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en los servicios médicos que ofrece el IMSS.

Estoy satisfecha con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia yo..... doy mi consentimiento para la realización de estudio de madurez pulmonar en líquido amniótico.

.....  
Firma de la paciente

.....  
Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc.)

.....  
Firma del representante legal

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Con fecha ..... revoco el consentimiento prestado y no deseo proseguir con la realización de estudio de madurez pulmonar en líquido amniótico, procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

.....  
Firma de la paciente

.....  
Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc)

.....  
Firma del representante legal

**Anexo 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

DEXAMETASONA 6MG IM C/12HRS POR 4 DOSIS			
DEXAMETASONA 8MG IM C/8HRS POR 3 DOSIS			
<b>NOMBRE DE LA PACIENTE</b>			
N. AFILIACION		EDAD MATERNA	
G P C A		MOTIVO HOSPITALIZACION	
SDG X FUR			
SDG X DBP		CONTROL PRENATAL	1er 2do 3er
SDG X LF			

**MORBILIDAD MATERNA**

CRITERIO	TIPO	MANEJO	OBSERVACIONES
E. H. I. E.			
ENF. TIROIDEA			
ENF. RENAL			
ENF. CARDIOVASCULAR			
LUPUS			
SÍND. ANTIFOSFOLIPIDOS			
OTRAS			

**LATENCIA DE LOS INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR**

MENOS DE 24HRS	ENTRE 24-48HRS	MAS DE 48HRS

**DATOS GENERALES DEL RN**

SEXO		PESO	
CAPURRO		TALLA	
LÍQUIDO AMNIÓTICO		PLACENTA	
MALFORMACIONES			

CONDICIONES FETALES	AL NACIMIENTO	24 HRS	72HRS
APGAR			
SILVERMAN			
ADMON F. SURFACTANTE			
ENTEROCOLITIS			
S.D. R.			
HEMORRAGIA I-VENT.			
ENTEROCOLITIS			
OTRAS			

**TOMA DE LÍQUIDO AMNIOTICO AL NACIMIENTO**

PRUEBA DE MADUREZ PULMONAR	MADURO	INMADURO	CONTAMINADA
DENSIDAD OPTICA			
LECITINA – ESFINGOMIELINA			
CREATININA			

### **Anexo 3. PRUEBAS DE MADUREZ PULMONAR**

#### **Densidad óptica por espectrofotometría:**

Técnica: El líquido amniótico obtenido por punción amniótica, es recogido en tubos protegidos de la luz con papel plomado. Se centrifuga de inmediato a 3000 r.p.m. durante 30 minutos. Procediendo de esta manera se evita la descomposición de los pigmentos bilibirrubinoides por la luz solar o artificial y también la lisis de los pocos glóbulos rojos. Para la lectura del líquido amniótico debe llevarse a cabo sin existir turbidez ni sobrenadantes; en caso haberla se centrifuga nuevamente. La medida de los valores de la Densidad Óptica (DO) se efectúa en forma escalonada en el espectrofotómetro, recorriendo el espectro de la luz visible, entre 700 a 320 milimicras de longitud de onda. Se realiza la lectura en una gráfica en papel semilogarítmico. Habitualmente se hacen las lecturas de D.O. (densidad óptica) a 375, 450 y 525 mU, construyéndose la curva con las tres lecturas, trazando una tangente de las 375 a 525 mU, posteriormente o una línea que sale de la lectura de DO. encontrada a 650 hasta intersección con la tangente, la cual corresponderá a la DO. Resultados: Valores de 0.015 de DO o menores corresponden con alta probabilidad a gestaciones de más de 36 semanas de embarazo. Pero valores mayores de 0,05 no descartan que el feto esté maduro y requieren otros estudios complementarios.<sup>43-45</sup>

#### **Cuantificación de cuerpos lamelares:**

Técnica: Los cuerpos lamelares están estructurados por fosfolípidos, de tamaño muy pequeño, tamaño homólogo al de las plaquetas, por lo cual pueden ser determinados utilizando un cuantificador comercial de plaquetas. Resultados: Los intervalos del punto de corte que han reportado diversos autores, oscilan entre 30,000-50,000/ $\mu$ L.<sup>40-42</sup>

**Concentración de Creatinina en el líquido amniótico:**

Técnica: Habitualmente para la dosificación de la creatinina en el líquido amniótico, existe una microtécnica descrita por Sanguinetti y Col., en donde concretamente se cuantifica la "creatinina verdadera" y gracias a la cual no se dosifican otros cromógenos que alteran el desarrollo del color, inconveniente que lo tienen las técnicas habituales con las que se obtienen valores más altos e imprecisos. Resultados: Concentraciones iguales ó mayores de 1.6 mg de creatinina en líquido amniótico, indican embarazos iguales ó mayores de 37 semanas.<sup>44, 48</sup>