

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

**“Cortisol sérico en prematuros con esteroides antenatales.
Relación con síndrome de dificultad respiratoria.”**

TESIS

**Para obtener el Título de Posgrado en Neonatología
Dra. Brenda Bibiana Tenorio Rodríguez**

ASESORES DE TESIS:

Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez

Dra. Rosa Laura Mas Muñoz

Dr. Justino Regalado Pineda



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.

Portada
Agradecimientos y dedicatorias
Índice
Resumen
Título
Planteamiento del problema
Marco teórico
Justificación
Hipótesis
Objetivos
Metodología
Resultados y análisis
Conclusiones
Apéndice
Referencias Bibliográficas

Palabras clave: Recién nacido pretérmino, retraso en el crecimiento intrauterino, concentraciones séricas de cortisol, esquema de maduración pulmonar, esteroides antenatales, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de insuficiencia suprarrenal.

RESUMEN:

El síndrome de dificultad respiratoria es frecuente en los recién nacidos pretérmino, la causa es la inmadurez pulmonar y el déficit de surfactante. El cortisol estimula la maduración pulmonar y la producción de surfactante pulmonar, y en fetos sometidos a estrés (como en retraso del crecimiento intrauterino) se pueden incrementar sus concentraciones séricas favoreciendo su efecto pulmonar; sin embargo, el uso de varios esquema prenatal de esteroide pueden disminuir la producción de cortisol, lo que se asocia a la presencia de síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento. Los objetivos de este estudio son determinar las concentraciones séricas de cortisol en RNPT con RCIU y compararlos con RNPT eutróficos, valorar la presencia de SDR desde las primeras horas de vida, conocer si existe asociación entre las concentraciones bajas de cortisol y la presencia de dificultad respiratoria y demostrar si las concentraciones séricas de cortisol se afectan a mayor dosis de esteroide prenatal. Se incluyeron en el estudio a todos los RN de 28 a 34.6 SDG por Ballard, nacidos en el Hospital Ángeles de las Lomas, estos se colocaron en dos grupos: 1) Eutróficos; 2) RCIU. En ambos grupos se tomaron concentraciones séricas de cortisol al nacimiento. Se evaluó: Síndrome de dificultad respiratoria (Silverman Anderson), apoyo ventilatorio, horas de requerimiento de oxígeno y síndrome de insuficiencia adrenal.

Se obtuvo una muestra de 23 pacientes de los cuales se excluyó uno por presencia de sepsis neonatal temprana (n=22). Del total de pacientes el 54.5% (13) son de sexo femenino y el 45.5% (10) del masculino. Los pacientes como media tuvieron 34 SDG por Ballard (rango 28 a 34 SDG). El peso promedio fue de $1556\text{gr} \pm 450$. Se encontró un peso adecuado para edad gestacional en el 72.7% (16) y un peso bajo en 27.3% (6). En cuanto a la dificultad respiratoria, el 77.2% (17) presentó un Silverman Anderson menor a 2 y en el 22.8% (5) fue mayor a 2. El promedio de la concentración sérica de cortisol fue de $1.5\mu\text{g/dL} \pm 0.66$. El 90.9% (20) nacieron por cesárea y el 9.1% (2) por parto. Tuvieron reanimación habitual 86.3% (19) y avanzada 13.7% (3). Requirieron oxígeno 86.4% (19) y el 13.6% (3) no. Solo el 9% (2) requirieron ventilación mecánica, el resto fase I de ventilación. Se observó que a partir de la 8va dosis de esteroide prenatal había una disminución en la frecuencia cardíaca (P 0.001), el peso (P 0.007), la talla (P 0.001) y las concentraciones séricas de cortisol (P 0.02).

Se concluyó que no existe asociación entre la gravedad de la dificultad respiratoria y el peso para la edad gestacional (normal o bajo). Más de 8 dosis de esteroide prenatal afectan de manera negativa el peso, la talla, la frecuencia cardíaca y las concentraciones séricas de cortisol, sin disminuir la gravedad de la dificultad respiratoria, por lo tanto más de 4 esquemas de betametasona (ocho dosis) durante el embarazo no se recomiendan.

Algo interesante en el estudio es que varios recién nacidos tuvieron concentraciones séricas de cortisol por debajo de los rangos normales, y en ningún caso se presentó datos clínicos de insuficiencia adrenal, esto puede ser herramienta para futuros estudios.

TÍTULO:

Cortisol sérico en prematuros con esteroides antenatales. Relación con síndrome de dificultad respiratoria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Algunos recién nacidos pretérmino presentan síndrome de dificultad respiratoria desde las primeras horas de vida, esto puede deberse a una disminución en los niveles séricos de cortisol, cuya función es favorecer la maduración pulmonar y la producción de surfactante pulmonar. En los prematuros con retraso en el crecimiento intrauterino los niveles de cortisol se encuentran elevados, sin embargo esto puede verse alterado por más de un esquema antenatal de esteroide.

MARCO TEÓRICO:

Todos los años hay alrededor de 13 millones de partos pretérmino en el mundo y la mayoría se presenta en países en vías de desarrollo. Se calcula en Estados Unidos ocurre un 11% de partos pretérmino, en Europa de 5 a 7%. La prematuridad es la principal causa de mortalidad y morbilidad, ocasionando el 60 a 80% de muertes infantiles. En México en el 2001 en el INPER hubo 6.1% RN menores de 2500g, siendo el de bajo peso y prematuridad la quinta causa de muerte en la edad comprendida de 0 a 4 años. En el 2002 el 19.7% de los nacimientos fueron pretérmino. ⁽³²⁾

Retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU): El crecimiento fetal es menor a la percentila 10 según su edad gestacional. Se mide en el feto. ⁽¹⁾

Los hallazgos necrópsicos en neonatos han revelado dos patrones del deterioro del crecimiento fetal:

Simétrico: Todos los órganos del cuerpo presentan una reducción proporcional del tamaño. El crecimiento cerebral y corporal están disminuidos (percentila menor a 10). En general causado por factores intrínsecos, desde el inicio del embarazo, tales como: anomalías cromosómicas, malformaciones, desnutrición materna severa y crónica, tabaquismo, infección congénita (TORCH), errores innatos del metabolismo y fármacos.

Asimétrico: Implica que algunos órganos del cuerpo están más afectados que otros. Por ejemplo el hígado está disminuido por pérdida de reservas de glucógeno, en consecuencia la cintura está desproporcionadamente disminuida con respecto al crecimiento de la cabeza. La masa muscular también está reducida, así como las reservas de grasa del tejido subcutáneo. El crecimiento cerebral se mantiene normal. Se atribuye a una insuficiencia placentaria secundaria a diversas complicaciones como hipertensión o diabetes maternas y todas aquellas que se asocian a disminución del flujo útero-placentario durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. La causa de la asimetría aún está mal definida, se cree es debido a incremento flujo cerebral en relación al flujo umbilical y sistémico, o a un aporte protector de glucosa a nivel cerebral. En general causado por factores extrínsecos. Hay reducción del aporte de nutrientes (lípidos y glucosa) al feto, que afecta el crecimiento de músculo esquelético y hueso, manteniendo el suministro a cerebro. ^(1, 14)

Peso bajo para edad gestacional (PBEG): Se determina en el recién nacido. El peso para la edad gestacional es menor a la percentila 10; incluye medidas antropométricas menores a lo normal, como talla o perímetro cefálico (PC). Si no todos los parámetros están por debajo de la percentila 10, se utiliza la relación peso/talla: [peso (grs)/talla (cm)]³. ⁽¹⁾

Clasificación de peso bajo:

Peso normal: peso mayor a 2600grs

Peso bajo: menor a 2500grs

Peso muy bajo: menor de 1500grs

Peso extremadamente bajo: menor de 1000grs. ^{(1) (3)}

Sin embargo, es necesario valorar el peso según la edad gestacional en curvas de crecimiento, para determinar con exactitud el peso bajo para edad gestacional (en neonatos) o RCIU (en el feto).

Interpretación de las curvas de crecimiento:

1. ***Basadas en mediciones neonatales:*** El peso normal al nacimiento está entre percentila 10 y 90, según la edad gestacional (Peso adecuado para edad gestacional (PAEG)). Si es menor a la percentila 10 es peso bajo para edad gestacional (PBEG), si es mayor a la percentila 90 es peso alto para edad gestacional (PEEG). ⁽²⁾

Cada curva es basada en una población tomando en cuenta la edad materna, número de hijos, estado socioeconómico, raza, grupo étnico, talla, estadonutricional, enfermedades maternas y número de muestra. Un error frecuente es el mal cálculo de la edad gestacional, sobretodo en ciclos menstruales irregulares. La curva de crecimiento más utilizada es la del Hospital General de Colorado por Lubchenco y et al, la cual cubre todos estos requerimientos, puede ser traspolada a la población de raza negra e hispana por su diversidad de muestra. Lubchenco considera normal un incremento ponderal de 15grdía. ^{(1) (2)}

2. ***Basada en mediciones fetales:*** Se realiza una serie de mediciones antropométricas por ultrasonografía para valorar el crecimiento intrauterino:
 - Circunferencia cefálica
 - Circunferencia abdominal
 - Peso fetal estimado
 - Longitud de fémur y húmero
 - Circunferencia de brazo y pierna (masa grasa). ⁽⁶⁾

Tomando en cuenta factores como población, enfermedad y estado nutricional materno. ^{(1) (4)}

Las curvas de crecimiento fetal son más apropiadas que las curvas al nacimiento ya que en prematuros predicen de manera más precisa los factores asociados a RCIU y PBEG. ⁽⁵⁾

CONDICIONES ASOCIADAS CON RCIU Y PBEG:

a) Factores maternos:

1. **Edad materna avanzada o muy joven:** madres adolescentes tienen mal aprovechamiento de reservas grasas, necesarias para su desarrollo. ⁽³⁾
2. **Madre constitucionalmente pequeña:** Si una mujer comienza el embarazo con un peso menor a 45kg, el riesgo de tener un RN con PBEG está aumentado. ⁽¹⁵⁾
3. **Poca ganancia ponderal durante el embarazo:** En la mujer con peso medio o bajo la falta de incremento ponderal después de las 28 SDG se asocia frecuentemente con RCIU. ⁽¹⁵⁾ Durante la segunda mitad del embarazo sería

necesario una restricción de aporte menor de 1500 calorías al día para causar RCIU. ⁽¹⁶⁾

4. Enfermedad materna durante el embarazo
5. Nuliparidad
6. Mal control prenatal
7. Nivel socioeconómico bajo
8. Raza negra (en EUA)
9. Altitud elevada
10. Infertilidad
11. Abortos espontáneos previos
12. Actividad laboral durante el embarazo⁽³⁾
13. Exposición a agentes teratógenos: alcohol, fármacos, radiaciones. Cualquier agente teratógeno es capaz de producir RCIU. Algunos anticonvulsivantes como fenitoína y trimetadiona se asocian a RCIU. Los narcóticos y fármacos relacionados actúan disminuyendo la ingestión materna de alimentos y el número de células fetales. El alcohol es un teratógeno potente y actúa en relación lineal según la dosis. Hay una incidencia de 10% de Sx alcohólico fetal en madres bebedoras moderadas (2 a 3 bebidas al día) y hasta del 30% en fetos cuyas madres son grandes bebedoras (5 o más bebidas al día). ^(1,3,4)
14. Factores que interfieren con el flujo sanguíneo y la oxigenación placentaria:
 - a. Cardiopatías maternas
 - b. Neuropatías
 - c. Hipertensión crónica o preeclampsia: Se ha observado expresión de proteínas HSP70 y HNE placentas de madres con preeclampsia y estos se asocian a un estado de estrés oxidativo y peroxidación de lípidos en el endotelio vascular por hipoxia^(7.)
 - d. Tabaquismo: El aumento en la concentración de cotinina (derivado nicotina) se asocia a disminución del flujo cualitativo de la arteria umbilical desde las 20 a 24 SDG, así como disminución diámetro biparietal y longitud del fémur⁽⁸⁾.
 - e. Uso de cocaína y otras drogas
 - f. Alcoholismo
 - g. Anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías
 - h. Neuropatías
 - i. Colagenosis vasculares
 - j. Diabetes
 - k. Hipermadurez
 - l. Gestaciones múltiples: Se ha observado mayor mortalidad y morbilidad en embarazos múltiples con RCIU, asociados a HIV, ECN, leucomalacia periventricular, SDR, y tiempo de estancia en terapia intensiva⁽⁹⁾. El RCIU y la prematurez aumentan la morbi-mortalidad en embarazos múltiples. ⁽²⁴⁾
 - m. Anomalías uterinas
 - n. Vasculopatías maternas
 - o. Anticuerpos antifosfolípidos

La ausencia del flujo retrógrado al final de la diástole en la arteria umbilical se asocia en prematuros a RCIU, poca tolerancia a la vía oral y enterocolitis necrotizante⁽¹⁰⁾.

b) Alteraciones placentarias:

Ocasiona disminución lactógeno placentario, hormonas esteroideas y factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), necesarias para el crecimiento fetal, además de bajo aporte de nutrientes.

- Secundarios a vasculopatías maternas
- Gestación múltiple
- Malformaciones
- Tumores uterinos

Se ha encontrado que en placentas de RN con RCIU hay una disminución en la proliferación celular del trofoblasto y además se observan vellosidades poco vascularizadas. ⁽²³⁾

En arterias umbilicales de RN pretérmino con RCIU se ha encontrado aumento de la expresión de RNAm para colágena tipo I y III. LA hipóxia a la que está sometido produce aumento de la regeneración de la matriz extracelular, lo que condiciona dicho fenómeno. ⁽²⁸⁾

c) Factores fetales:

- *Constitucionales*: recién nacido normal, genéticamente pequeño
- *Anomalías cromosómicas*: Son la causa en menos del 5%, el porcentaje aumenta cuando existen malformaciones o en los RN con PBEG de tipo simétrico.
- *Malformaciones*: especialmente del sistema nervioso central y de sistema músculo esquelético. Polihidramnios: asociado a infección, falla cardíaca fetal, desordenes neuromusculares, atresia esófago o intestinal.
- *Infecciones congénitas*: Sobre todo rubéola (el 60% tienen BPEG) y citomegalovirus (el 40% tienen BPEG). En infecciones intrauterinas hay liberación de sustancias proinflamatorias, y se inhibe la producción de óxido nítrico, el cual, mantiene vasodilatador los vasos placentarios; esto altera el aporte de nutrientes. En el feto produce hipoglucemia, hipoxemia y acidosis.⁽¹⁾⁽³⁾

FISIOPATOGENIA:

El vínculo entre la madre y el feto es a través del brazo placentario, que opera de la siguiente manera: La sangre materna (que sale a chorros de los vasos útero-placentarios) baña directamente al sincitiotrofoblasto, la superficie externa del trofoblasto de las vellosidades; pero la sangre fetal está contenida dentro de capilares fetales, los cuales cursan dentro de los espacios intravellosos. Por lo tanto en todos los sitios de contacto célula a célula, los tejidos maternos están yuxtapuestos a las células extraembrionarias (trofoblasto) y no a las células embrionarias o la sangre fetal. Esto permite la aceptación inmunológica de la madre hacia el producto. La

placenta tiene como función la nidación y nutrición al feto, con propiedades metabólicas, endócrinas e inmunológicas.

Sin embargo hay otros cambios sugestivos de una reducción en la eficacia para el intercambio placentario, estos incluyen: el engrosamiento de la membrana basal de los capilares y el trofoblasto; la obliteración de ciertos vasos fetales, el depósito de fibrina en la superficie de las vellosidades, en las placas basal y coriónica y en el espacio intervelloso.

La velocidad del flujo diastólico en las arterias espiraladas está disminuida durante las contracciones uterinas. Los principales factores que regulan el flujo sanguíneo en el espacio intervelloso son la presión arterial, la presión intrauterina, el patrón de contracciones uterinas, y factores que actúan de forma específica sobre la pared arteriolar.

La placenta humana también sintetiza una enorme cantidad de hormonas proteicas y peptídicas: Aproximadamente 1g de lactógeno placentario (hPL) cada 24 hrs, cantidades masivas de hCG, adrenocorticotrofina (ACTH) coriónica, y otros derivados de la pro-opiomelanocortina, tirotrófina coriónica, una variante de hormona del crecimiento, una proteína relacionada con paratohormona (PTH-rP), calcitonina, relaxina; así como una diversidad de hormonas liberadoras e inhibidoras simil-hipotalámicas, como TSH, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona liberadora de corticotrofina (CRH), somatostatina y hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH). La placenta humana también produce inhibinas, activinas y péptido natriurético auricular.

Existe un estado de hiperestrogenismo durante el embarazo humano, además de secreción suprarrenal fetal de muy grandes cantidades de esteroide C₁₉ (los cuales actúan como precursores de origen plasmático de la síntesis de estrógenos en el sincitiotrofoblasto).

También se identificó un sistema interactivo en el cual el sincitiotrofoblasto incorpora al colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), derivado del plasma materno, para su uso en la biosíntesis de progesterona.

ESTEROIDE	NO EMBARAZADAS mg/24hrs	EMBARAZADAS mg/24hrs
17β-estradiol	0.1-0.6	15-20
Estriol	0.02-0.1	50-150
Progesterona	0.1-40	250-600
Aldosterona	0.05-0.1	0.5-0.6
Desoxicorticoesterona	0.05-0.5	1-12
Cortisol	10-30	10-20

Los estrógenos y la progesterona son producidos por la placenta. La aldosterona es producida por las glándulas suprarrenales maternas en respuesta a la Angiotensina II. La desoxicorticoesterona es producido en tejidos extraglandulares mediante la 21-hidroxilación de la progesterona plasmática. Durante el embarazo la producción de cortisol no aumenta, aun cuando los niveles sanguíneos estén elevados debido a una menor depuración secundaria al aumento de los niveles de globulina fijadora de cortisol.

La ACTH derivada de la glándula hipófisis fetal estimula la esteroidogénesis suprarrenal fetal. El sulfato de dehidroepiandrosterona y el sulfato de 16α-hidroxi-

dehidroepiandrosterona son transportados hasta la placenta y convertidos en 1β -estradiol y estriol respectivamente.

El hígado fetal es el principal productor de colesterol unido a LDL, el mayor precursor para la esteroidogénesis suprarrenal fetal. El colesterol derivado de las LDL en el plasma materno, actúa como precursor para la biosíntesis de progesterona en la placenta.

La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) se produce en el trofoblasto, amnios, corion y decidua; esta se encuentra elevada durante el embarazo, sin embargo en las últimas 5 a 6 semanas aumenta bruscamente y disminuye a las 24h del nacimiento en la madre. Se encuentra más elevado en madres con preeclampsia, parto pretérmino, asfixia, RCIU, embarazo gemelar. Estimula el aumento en la secreción de ACTH en la hipófisis materna. Induce relajación del músculo liso vascular y miometrial, además de inmunodepresión. (4)

Durante el embarazo hay un estado hiperestrogénico sintetizado por el sincitiotrofoblasto. La producción del estrógeno placentario difiere a la síntesis en ovarios ya que en estos últimos se produce de novo desde acetato o colesterol o por conversión de progesterona, esto a través de la 17α -esteroide-hidroxilasa/ $17,20$ -desmolasa, que no se encuentra en la placenta humana. La síntesis de estrógenos en la placenta es a partir de aromatasas P-450 a partir de la androstenodiona, deshidroepi-androsterona y testosterona. La suprarrenal fetal es una fuente importante de precursores de estrógeno.

La 16^a -hidroxideshidroepiandrosterona se produce por síntesis en la suprarrenal fetal y por la 16^a -hidroxilación del sulfato de deshidroepiandrosterona plasmático en el hígado fetal. El feto es la fuente del 90% del precursor de estriol placentario en el embarazo cerca de término.

Función suprarrenal fetal: Es muy importante las glándulas suprarrenales para la maduración pulmonar y el inicio del parto. La corteza suprarrenal fetal es el órgano más grande del feto. Al término su peso se aproxima a las del adulto y su producción diaria es de 100 a 200mg o más de esteroide al día. Durante el periodo neonatal la corteza suprarrenal sufre una rápida involución. El desarrollo de la suprarrenal fetal está estimulada por la ACTH producida en la hipófisis fetal y en el trofoblasto placentario.

La prolactina estimula la esteroidogénesis con forme incrementa su concentración hacia el término del embarazo.

La suprarrenal fetal puede sintetizar colesterol a partir de moléculas de dos carbonos (acetato). La síntesis de colesterol de novo es insuficiente para la producción total de esteroides en las suprarrenales fetales a término, así que otra parte de colesterol la asimila desde la circulación fetal.

El colesterol y los ésteres de colesterol en el plasma se hayan en forma de lipoproteínas. En las suprarrenales existen receptores específicos con afinidad elevada para LDL, por medio de endocitosis se absorben y luego las vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas, las enzimas hidrolíticas producen aminoácidos, colesterol y ácidos grasos libres. Las suprarrenales fetales dependen en gran medida de las LDL circulantes para la síntesis de colesterol.

La mayoría de las LDL del plasma fetal surgen por síntesis de novo en el hígado fetal. Los niveles séricos bajos en el feto de LDL es por la rápida depuración por parte de las suprarrenales fetales para la esteroidogénesis. En los fetos anencefálicos

los niveles séricos de LDL son altos y la producción de esteroides baja por que existen suprarrenales atroficas por falta de estimulación de ACTH hipofisiaria.

Función suprarrenal y estrés fetal: El feto responde fisiológicamente frente a condiciones adversas incrementando la producción de ACTH y en consecuencia un aumento en la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. Los fetos estresados experimentan una maduración pulmonar más rápida, esto puede relacionarse con el aumento en la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal fetal.

En embarazos complicados por una disminución del flujo útero-placentario, así como hipertensión materna, los niveles de estrógenos plasmáticos y urinarios maternos se reducen, esto es el resultado de una reducción de la producción de estrógeno placentario debido a un inadecuado suministro de precursor suprarrenal fetal para su síntesis. Así en momentos de estrés fetal moderado o crónico la función suprarrenal del feto se suprime. Debido a la esteroidogénesis suprarrenal reducida, la utilización de LDL plasmática fetal también está disminuida y por tanto sus concentraciones se incrementan.

También se ha observado un incremento en las concentraciones de arginina-vasopresina (AVP) en la sangre de neonatos que padecieron estrés más intenso y agudo in útero. La AVP actúa incrementando la secreción de ACTH.

Los esteroides secretados por el sincitiotrofoblasto pasan directamente a la sangre materna en el espacio intervilloso, sin embargo los esteroides que se van hacia el compartimento fetal no pasan directamente al feto, en primer lugar deben atravesar el citotrofoblasto y a continuación pasar al espacio intravilloso, en este pueden reentrar al sincitio o van hacia los capilares fetales. Hay una liberación mayor de esteroides formados en el sincitio hacia la circulación materna en comparación de la que entra a la fetal. *En los embarazos con flujo sanguíneo útero-placentario disminuido los niveles de estrógenos y progesterona en el cordón umbilical son mayores. A medida que el flujo útero-placentario se disminuye se produce éxtasis de sangre materna en el espacio intervilloso. Esto resulta en una redistribución de los esteroides formados en el sincitio a favor del compartimento fetal. Es decir, existe una disminución de la salida neta de esteroides hacia la circulación materna, por consiguiente hay un incremento de la concentración de esteroides en la vena umbilical. Esto es muy importante ya que puede acelerar la maduración pulmonar fetal mediante el aumento en la producción más temprana o acelerada de fosfolípidos tensoactivos en el pulmón fetal.*⁽¹¹⁾

Estriol como prueba de bienestar fetal: Existen grandes cantidades de estrógenos en orina de mujeres embarazadas y estos se originan en la placenta. La determinación de estos da un índice de la función placentaria o bienestar fetal. El estrógeno principal es el estriol. El feto contribuye de manera importante en aporte de precursores de estrógenos. El mantenimiento de la circulación placentaria fetal es esencial para la integridad funcional de la placenta. Al ligar el cordón umbilical se elimina la fuente importante de precursores para la síntesis de estrógenos placentarios. La diabetes Mellitus, hipertensión inducida por el embarazo o la crónica, antecedentes obstétricos desfavorables, retraso en el crecimiento fetal y postmadurez son entidades que requieren una prueba de bienestar fetal. No hay pruebas de utilidad clínica para determinación de estriol urinario o plasmático, para la elección de opciones terapéuticas en el embarazo de alto riesgo.

La producción de progesterona después de las semanas 6-8 se realiza en el sincitiotrofoblasto a partir del colesterol-LDL materno. En el embarazo normal se

produce un incremento gradual de los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. La tasa de producción diaria de progesterona es de 250mg hasta 600mg en embarazos múltiples. La síntesis de progesterona es a partir del colesterol mediante dos reacciones enzimáticas: En primer lugar el colesterol se convierte a pregnenolona en la mitocondria mediante enzima citocromo P-450. Posteriormente la pregnenolona se convierte a progesterona en los microsomas por medio de la 2b-hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa. La placenta produce una cantidad notable de progesterona usando colesterol materno. En conclusión para la síntesis de progesterona se usa colesterol-LDL maternos y para la síntesis de esteroide se usan precursores fetales. La tasa de biosíntesis de progesterona depende del número de receptores de LDL en la membrana plasmática del trofoblasto y esta tasa es independiente al flujo sanguíneo útero-placentario. La muerte fetal, el ligar el cordón umbilical dejando al feto y la placenta in situ y la anencefalia son procesos asociados con niveles maternos séricos y urinarios muy bajos de estradiol, sin modificaciones en los niveles de progesterona.

La progesterona se convierte en un potente mineralocorticoide, la desoxicorticosterona, tanto en la madre como en el feto. Esta formación extra genera la mayor parte de la producción de este mineralocorticoide en el embarazo.

El ácido graso principal del colesterol-LDL es el ácido linoleico, un ácido graso esencial. El metabolismo de las LDL que se realiza en el trofoblasto es un medio para la obtención de colesterol, ácidos grasos esenciales y aminoácidos.

SISTEMA DE COMUNICACIÓN MATERNOFETAL:

La transferencia de oxígeno y de nutrientes de la madre al feto y el transporte de dióxido de carbono y otros residuos metabólicos del feto a la madre se realizan por el brazo placentario. No existe comunicación directa entre la sangre fetal (contenida en el espacio intravelloso de las vellosidades coriónicas) y la materna (en el espacio intervelloso).

La transferencia de sustancias de la madre al feto y viceversa depende de mecanismos que permitan o faciliten el transporte de dichas sustancias a través del sincitiotrofoblasto de las vellosidades coriónicas intactas. La transferencia de sustancias de la madre al feto se realiza desde el espacio intervelloso al sincitiotrofoblasto, este proceso suministra al feto de nutrientes y oxígeno y la eliminación de productos metabólicos residuales. La placenta cumple la función de riñón, pulmón y sistema gastrointestinal en el feto. La micción del feto comienza desde las 16 SDG y la función renal se desarrolla con lentitud a medida que el embarazo progresa.

El volumen residual en el espacio intervelloso de la placenta a término es de 140ml. El volumen normal del espacio intervelloso antes del parto es lo doble de este. El flujo sanguíneo útero-placentario es de 700 a 900ml/min y la mayor parte de la sangre pasa a través del espacio intervelloso. Las contracciones uterinas reducen el flujo al espacio intervelloso, el grado de reducción es proporcional a la intensidad de las contracciones. La presión sanguínea del espacio intervelloso es menor a la presión arterial uterina, pero poco mayor a la presión venosa uterina. Esta varía según la posición materna, aumentando en decúbito supino y de pie. Durante el parto la elevación de la presión sanguínea fetal debe igualar a la presión del líquido amniótico y el espacio intervelloso, de otro modo los capilares de las vellosidades coriónicas se colapsarían pudiendo cesar el flujo sanguíneo fetal a través de la placenta.

Las sustancias que pasan de la sangre materna a la sangre del feto debe atravesar: trofoblasto, estroma del espacio intervilloso y pared capilar fetal (barrera placentaria). Después de la mitad del embarazo, disminuye el número de células del citotrofoblasto y aumenta el sincitiotrofoblasto, las paredes de los capilares vellosos se vuelven más delgadas y el número de vasos fetales se incrementan en relación al tejido conectivo vellosos. Las paredes de los vasos de la superficie placentaria fetal no contienen músculo liso.

Regulación de la transferencia placentaria: El sincitiotrofoblasto constituye la interfase del tejido fetal del sistema de transporte placentario. Hay variables que determinan la efectividad de la placenta como órgano de transferencia:

1. La concentración de la sustancia determinada en el plasma materno, el grado en que se liga a otro compuesto, como una proteína transportadora.
2. La tasa del flujo sanguíneo materno a través del espacio intervilloso.
3. La zona disponible para el intercambio a nivel del epitelio vellosos trofoblástico.
4. En caso de que la sustancia se transfiera por difusión, las propiedades físicas de la barrera tisular interpuesta entre la sangre del espacio intervilloso y la sangre de los capilares fetales.
5. Para sustancias transportadas activamente, la capacidad de la maquinaria bioquímica para la transferencia activa.
6. La cantidad de sustancia metabolizada por la placenta durante la transferencia.
7. La zona de intercambio a través de los capilares fetales de la placenta.
8. La concentración en sangre fetal de la sustancia, salvo la que esté fijada.
9. Proteínas de enlace específico o transportadoras en la circulación fetal o materna.
10. La tasa de flujo sanguíneo fetal a través de los capilares vellosos.

Transferencia por difusión: La mayoría de las sustancias con un peso molecular inferior a 500Da puede difundir fácilmente a través del tejido placentario. Cuanto más pequeñas sean las moléculas, mayor será la tasa de transferencia. La placenta favorece la transferencia de moléculas que se hallan en bajas concentraciones en la madre pero que son esenciales para el desarrollo fetal. La difusión simple está implicada en la transferencia de oxígeno, dióxido de carbono, agua y la mayoría de electrolitos. También por este mecanismo pasan los gases anestésicos. La insulina, hormonas esteroideas suprarrenales y las hormonas tiroideas pasan a través de la membrana placentaria, pero con una tasa muy reducida.

Las sustancias de peso molecular muy alto no atraviesan la barrera placentaria, con excepción de la IgG que son transferidos mediados por receptor trofoblástico específico.

Transferencia de oxígeno y dióxido de carbono: La transferencia de CO₂ a través de la placenta es de difusión limitada, pero la de oxígeno es proporcional al flujo sanguíneo. La placenta suministra alrededor de 8ml de O₂/kg fetal/min. Las reservas de oxígeno de la sangre fetal son suficientes solo para 1-2 minutos, por lo que su abastecimiento debe ser continuo. La saturación media de la sangre del espacio intervilloso es de 65 a 75%, con una PO₂ de 30 a 35mmHg. La saturación de O₂ de sangre venosa umbilical es muy similar pero con una PO₂ mayor. A pesar de

la PO₂ baja, el feto no sufre carencia de O₂. El mayor gasto cardiaco y más avanzada la gestación, la capacidad incrementada de la sangre fetal para transportar el oxígeno (Hb fetal), así como mayor concentración de Hb, compensan la bajo PO₂. La transferencia de CO₂ del feto a la madre se realiza por difusión y la placenta es muy permeable a este gas, que atraviesa las vellosidades coriónicas con mayor rapidez que el oxígeno. Cerca del término, la PCO₂ en las arterias umbilicales es de 48mmHg o cerca de 5mmHg más que la sangre materna. La sangre del feto posee una afinidad menor por el CO₂ que la sangre materna, lo que favorece su transferencia. La hiperventilación leve que realiza la madre embarazada produce una reducción en el PCO₂, lo que también favorece la transferencia por gradiente de concentración hacia la madre.

Valores normales de oxígeno, CO₂ y PH sangre materna y fetal:

VALORES	ARTERIA UTERINA	VENA UTERINA	VENA UMBILICAL	ARTERIA UMBILICAL
PO ₂ (mmHg)	95	40	27	15
O ₂ Hb (% saturación)	98	76	68	30
Contenido O ₂ (ml/100ml)	15.8	12.2	14.5	6.4
Hb (g/100ml)	12	12	16	16
Capacidad O ₂ (ml O ₂ /100ml)	16.1	16.1	21.4	21.4
PCO ₂ (mmHg)	32	40	43	48
Contenido CO ₂ (mmol/L)	19.6	21.8	25.2	26.3
HCO ₃ (mmol/L)	18.8	20.7	24	25
PH	7.4	7.34	7.38	7.35

De Longo, 1987.

Trasferencia selectiva y difusión facilitada: Las concentraciones de sustancias que no son sintetizadas por el feto son varias veces mayores en la sangre fetal que en la materna, por ejemplo el ácido ascórbico, cuya concentración es dos a cuatro veces superior en el plasma fetal que en el materno.

La transferencia unidireccional de hierro a través de la placenta es otro ejemplo. El hierro es transportado activamente desde el plasma materno hacia el feto. La cantidad transferida es independiente a la concentración materna de hierro.

Son numerosos los virus, incluyendo el de la rubéola, viruela, sarampión, parotiditis, varicela, poliomielitis, citomegalovirus, coxsackie, encefalitis equina del oeste, pueden atravesar la placenta y producir infección fetal. Treponema pallidum, toxoplasma, plasmodium y mycobacterium tuberculosis también pueden producir

infección fetal. En las infecciones por protozoarios y bacterias existen casi siempre evidencias histológicas de afección placentaria.

Raras ocasiones células neoplásicas malignas de la mujer embarazada metastatizan a la placenta, ejemplo es el melanoma maligno o neoplasias hematopoyéticas.

NUTRICIÓN DEL FETO:

Durante los dos primeros meses de embarazo el embrión se compone casi enteramente de agua. Durante los primeros días que siguen a la implantación, la nutrición del blastocisto deriva directamente del líquido intersticial del endometrio y del tejido materno envolvente. Posteriormente es nutrido por la placenta.

La dieta materna es la fuente de nutrientes aportados al feto; el producto alimenticio ingerido es convertido en formas de almacenamiento que quedan continuamente disponibles. Son tres los principales depósitos de almacenamiento: hígado, músculo y tejido adiposo, y la hormona de almacenamiento es la insulina.

Los islotes de Langerhans maternos liberan insulina en respuesta a varias sustancias liberadas por los alimentos durante la digestión y absorción. El efecto neto es el almacenamiento de glucosa como glucógeno principalmente en el hígado y músculo, reteniendo algunos aminoácidos como proteínas y almacenando el resto como grasa. El almacenamiento de grasa materna es máxima durante el segundo trimestre. El desdoblamiento de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo puede proporcionar energía a la madre en forma de ácidos grasos libres. El proceso de lipólisis se activa directa o indirectamente mediante la acción de diversas hormonas, entre las que se incluyen glucagón, noradrenalina, lactógeno placentario humano (LPh), glucocorticoides y tiroxina.

Glucosa: La transferencia de D-glucosa a través de la placenta se realiza por medio de un proceso no concentrador, mediado por un sistema de transporte que puede saturarse: difusión facilitada. Las proteínas transportadoras de D-glucosa se encuentra en la membrana plasmática de las microvellosidades de los trofoblastos. Durante el embarazo se reducen el consumo de glucosa por parte de la madre, quedando mayores reservas disponibles para el feto, esto es mediado por el LPh, el cual bloquea la captación periférica de glucosa y su utilización por los tejidos maternos, promoviendo la movilización y empleo de ácidos grasos libres por la madre.

Lactato: Se transporta a través de la placenta por difusión facilitada. Mediante cotransporte con iones de hidrógeno, como ácido láctico. Gran parte de los sustratos transferidos al feto humano se almacenan como grasa.

Ácidos grasos libres y triglicéridos: Los triglicéridos no cruzan la barrera placentaria, pero el glicerol si. La lipoprotein lipasa está presente en la superficie materna de la placenta pero no en la fetal. Esta disposición favorece la hidrólisis de triglicéridos en el espacio intervelloso materno, al tiempo que preserva estos lípidos neutros en la sangre fetal. Las partículas de LDL del plasma materno se unen a los receptores de LDL específicos en las microvellosidades de la superficie materna del trofoblasto. La partícula de LDL es captada por un proceso de endocitosis. La apoproteína y los ésteres de colesterol-LDL se hidrolizan por medio de enzimas lisosomales en los trofoblastos para generar:

1. Colesterol para la síntesis de progesterona
2. Aminoácidos libres (incluyendo esenciales)
3. Un ácido graso esencial, el ácido linoleico, a partir de la hidrólisis de colesterol-LDL. La concentración de ácido araquidónico del plasma fetal es mayor que el del plasma materno; la mayor parte del ácido araquidónico se produce a partir del ácido linoleico asimilado a partir de la dieta.

Aminoácidos: Los aminoácidos neutros del plasma materno son captados por el trofoblasto mediante un mínimo de tres procesos específicos, pasan entonces al lado fetal por difusión.

Proteínas de gran peso molecular y otras moléculas de gran tamaño: La transferencia de estas es muy limitada, una excepción en la IgG, esta se encuentra en mismas concentraciones en el cordón y el suero materno, pero las IgA e IgM son mucho menores, por tanto no llegan de modo efectivo al feto. Los receptores de Fc, se encuentran en el trofoblasto. El transporte de IgG se realiza mediante estos receptores a través de endocitosis. Se encuentran cantidades incrementadas de IgM en el feto solo después de que una infección haya estimulado la síntesis por el sistema inmunitario fetal.

Iones y oligoelementos: El transporte de yoduros está mediado por un proceso activo. El hierro se acumula en la placenta por un proceso activo que requiere energía. Las concentraciones de zinc del plasma fetal son también mayores que las de plasma materno.

Calcio: El calcio y el fósforo se transportan de forma activa por medio de una proteína transportadora del calcio, la proteína relacionada con hormona paratifoidea (PTH-rP). Esta activa a la adenilato ciclasa y el movimiento de calcio. Se genera el paratiroides fetal, en la placenta y en otros tejidos fetales.

Vitamina A (retinol): La concentración es mayor en la sangre fetal, esta se halla unida a una proteína transportadora de retinol y a la prealbúmina en el feto.

Vitamina C (Ácido ascórbico): Se transporta de la madre al feto por un transporte dependiente de energía.

Vitamina D (colecalfiferol): Son mayores las concentraciones en el plasma materno. La α -hidroxilación de la 25-hidroxitamina D₃ se produce en la placenta y en la decidua.

CRECIMIENTO DE COMPONENTES CORPORALES EN EL FETO

1. Agua: En RN con RICU hay disminución de los depósitos de grasa y del agua corporal. Hay mayor disminución de líquido extracelular, que intracelular
2. Minerales: El calcio incrementa de manera exponencial para el incremento de la talla.

3. Nitrógeno y proteínas: El feto requiere un buen aporte de nitrógeno y proteínas para el crecimiento. El 80% del nitrógeno se encuentra en proteínas, el resto en urea, amonio, y aminoácidos libres.
4. Glucógeno: Muchos tejidos en el feto incluyendo cerebro, hígado, pulmón, corazón y músculo esquelético producen glucógeno a partir de la segunda mitad del embarazo. La principal reserva se encuentra en el hígado, pero es necesario un buena porte de glucosa y enzima glucosa 6 fosfatasa. En el músculo esquelético se utiliza para vías glucolíticas. En pulmón para la producción de surfactante por neumocitos tipo II. En corazón es necesaria como energía para la contracción muscular. La síntesis de glucógeno en el feto es de 2mg/día/g de tejido hepático. La síntesis, degradación y acumulación de glucógeno dependen de 2 enzimas: glucógeno sintetasa y glucógeno fosforilasa. Para su metabolismo son necesarias las hormonas glucogénicas y glucolíticas (insulina, glucagon, epinefrina, cortisol). En fetos expuestos a hipoxia, hay liberación de epinefrina, que estimula la glucógeno fosforilasa, incrementando la glucogenolisis, disminuyendo así sus reservas.
5. Lípidos: El contenido de grasas en un RN pretérmino es de 1 a 3% y en un RN de término es de 15 al 20%. El aporte es a través de la placenta y su depósito es por oxidación. RN con RCIU tienen menos del 10% de grasa, por bajo aporte placentario que se asocia a deficiencia de glucosa, reduciendo la producción de glicerol y la síntesis de triglicéridos. El déficit de insulina no estimula a la lipoprotein lipasa necesaria para incrementar los ácidos grasos en la circulación, y finalmente disminuye depósito de grasas. ⁽¹⁾

EFFECTOS EN EL RECIÉN NACIDO POR EL RCIU

Con frecuencia se produce hipoglucemia e hipotermia, los principales peligros del RCIU son los mortinatos y el distrés fetal. ⁽¹²⁾

Se han observado secuelas neurológicas como parálisis cerebral espástica en recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino. ⁽¹³⁾

Se ha demostrado que en RN con RCIU simétrico el apoyo nutricional y energético postnatal, tempranamente, favorece el crecimiento del perímetro cefálico a percentilas normales y esto se refleja en un IQ normal en la vida adulta. ⁽²⁶⁾

Se ha observado baja actividad de protrombina en RN pretérmino con RCIU y esto se asocia a un riesgo elevado de hemorragia intraventricular. ⁽²⁰⁾

Los fetos con RCIU muestran hipertrigliceridemia que se asocia con el grado de hipoxia fetal por la insuficiencia placentaria. Los fetos hipoglucémicos movilizan el tejido adiposo y la hipertrigliceridemia es el resultado de la lipólisis de las reservas de grasa fetal. ⁽¹⁷⁾

Los fetos con RCIU presentan trombocitopenia y el grado de alteración plaquetaria depende del grado de bajo peso al nacer, la hipoxemia y la acidemia. ⁽¹⁸⁾

El recién nacido con RCIU es susceptible a la policitemia y la hiperviscosidad causadas como compensación a la hipoxemia persistente por la insuficiencia placentaria a la que están expuestos. ⁽¹⁹⁾

Los RN con RCIU tienen alto riesgo para presentar enterocolitis necrozante, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y la muerte. El uso de esteroides antenatales se asocia a una disminución en el riesgo de presentar estas patologías, con excepción de la enterocolitis necrozante. ⁽²²⁾

La prematurez en RN con RCIU aumenta la morbi-mortalidad. ⁽²⁵⁾

DIAGNOSTICO DEL RCIU:

1. Historia clínica: Antecedente de embarazos previos con RCIU o muerte fetal aumentan el riesgo
2. Registro de altura de fondo uterino de manera rutinaria
3. Mediciones ecocardiográficas: Incluye exploración entre las semanas 16 y la 20 semanas para establecer la edad gestacional y otro ultrasonido a las 30 SDG para evaluar la velocidad de crecimiento fetal. El RCIU es diagnosticado cuando la circunferencia abdominal está por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. El mejor valor predictivo 62% se obtiene empleando el cociente entre circunferencia cefálica y abdominal. Además determinar longitud del fémur. Medición de cantidad de líquido amniótico. Se ha observado por ultrasonido disminución del tejido celular subcutáneo, la circunferencia abdominal y la longitud humeral en pacientes con RCIU. ⁽²¹⁾
4. Obtención de sangre umbilical para estudio cariotipo
5. TORCH
6. Monitorización fetal: movimientos fetales, pruebas no estresantes, prueba de tolerancia a las contracciones, perfil biofísico, medición de flujo Doppler. ⁽⁴⁾ Se ha observado que el perfil biofísico y la velocimetría por dopler son los estudios más útiles para demostrar que existe un alto riesgo de muerte fetal, siendo demostrado 24hrs antes por la velocimetría en el RN con RCIU. ⁽²⁷⁾ Los fetos con RCIU >34 SDG que presentan un dopler anormal de las arterias uterinas se asocia con incremento de riesgo de complicaciones neonatales como asfixia. ⁽²⁹⁾

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA:

- Es la causa más frecuente de morbi-mortalidad neonatal
- Prevalencia 2.9 a 7.6% de los RN y 4.3% de estos requieren suplemento de oxígeno
- Su gravedad está en relación a la etiología y la repercusión sobre los gases sanguíneos.

Etiología:

- Causas respiratorias:
 - Distrés respiratorio leve
 - TTRN
 - Aspiración meconial
 - Síndrome de fuga aérea
 - Neumonía perinatal
 - Hipertensión pulmonar persistente
 - Hemorragia pulmonar
- Malformaciones:
 - Hernia diafragmática
 - Atresia de esófago
 - Enfisema lobar congénito
 - Malformación quística adenomatoidea

- Obstrucción de la vía aérea superior
 - Atresia de coanas
 - Sx de Pierre Robin
- Causas cardiovasculares
 - Cardiopatías congénitas
 - Arritmias cardíacas
 - miocardiopatías
- Causas infecciosas:
 - Sepsis
 - Meningitis neonatal
- Causas metabólicas:
 - Acidosis metabólica
 - Hipoglucemia
 - Hipotermia/hipertermia
- Causas hematológicas:
 - Anemia
 - Hiperviscosidad
- Causas neurológicas:
 - Asfixia
 - Lesión difusa del SNC
 - Sx de abstinencia a drogas

Fisiología del transporte de oxígeno:

- El oxígeno se encuentra en tres etapas en el cuerpo:
 - Como gas en la vía aérea
 - Disuelto en el plasma
Depende del coeficiente de solubilidad: 0.3mL por cada 100ml de plasma por 100mmHg de PO₂ (0.003/100ml/1mmHg PO₂)
 - Unido a hemoglobina
1g Hb se une a 1.34mL de O₂ a 38°C. El transporte de O₂ depende de la afinidad de Hb la cual disminuye por: acidosis, hipertermia, disminución fosfatos orgánicos (2,3 DPG)
- Saturación media (50%) de Hb (p50) en el RN es 22mmHg (PO₂) y en el adulto 27mmHg
- En el RN el consumo de O₂ es de 7mL/kgmin, el oxígeno transportado es de 30mL/kgmin, por tanto 20 a 25% es usado y el resto continua en sangre venosa
- La entrega inadecuada de O₂ a los tejidos produce hipoxia, metabolismo anaerobio, acidosis láctica y acidosis metabólica

Cuadro clínico:

- Cianosis:
 - Acrocianosis
 - Cianosis central
- Taquipnea: FR mayor de 60x'
- Dificultad respiratoria: Silverman Anderson

PUNTAJES	0	1	2
Movimientos Toracoabdominales	Rítmicos y regulares	Solo abdominales	Disociación toracoabdominal
Tiraje intercostal	Ausente	Discreto	Acentuado
Retracción xifoidea y supraesternal	Ausente	Discreto	Acentuado
Aleteo nasal	Ausente	Discreto	Acentuado
Quejido respiratorio	Ausente	Discreto	Acentuado

Diagnóstico:

➤ **Historia clínica:**

- Antecedentes maternos: diabetes, asma, drogas, preeclampsia, poli u oligohidramnios, RPM, bloqueo epidural, anestesia general, sufrimiento fetal agudo, periodo expulsivo prolongado, hijo previo con dificultad respiratoria, corioamnioitits, vulvovaginitis. Parto o cesárea
- Fetales: Malformaciones congénitas, sepsis, semanas de gestación, maduradores pulmonares, vía de nacimiento, meconio, reanimación avanzada, asfixia, hipoxia prolongada, atresia de coanas, genopatías, cardiopatías congénitas, acidosis metabólica, hipoglucemia, hipo e hipertermia, anemia, hiperviscocidad, abstinencia a drogas

Tipo	<6h	>6h	Antecedente	EF	Gasometría	Rx Tórax
EMH	+++	-	prematurez	Estertores hipoventilac	Hipoxemia, acidosis resp	↓ Vol.pulmonar Broncograma Infiltrado micronodular

TTRN	+++	-	Cesárea, RNT	Taquipea	Hipoxia leve	Hiperinsuflación, cisuritis, broncograma, corazón peludo
SAM	+++	-	meconio, postmaduro	Meconio en traquea	Hipoxia moderada a grave	Panal de abejas
Sx fuga aérea	++	+	Hipoxia, reanimación avanzada	↓m.v, ↓ruidos card, asimetría tórax	Hipoxia leve a moderada	Diagnóstica
Neumonía	++	+++	Infección vertical o nosocomial	Sepsis	Hipoxia, acidosis mixta	Condensación
HPP	+++	+	Asfixia o hipoxia persistente	Soplo suave	Hipoxia refractaria	Normal
Cardiopatía congénita	+	+++	genopatías	Soplo cardiomegalia, ICC	Hipoxia, hipocapnia	Cardiomegalia, ↑↓ flujo pulmonar, silueta cardiaca, ECC, ECG

Métodos diagnósticos:

- Exploración física completa
 - Radiografía de tórax
 - Gasometría
 - Radiografía de abdomen si es necesario
 - Ecocardiograma
 - Oximetría de pulso
 - Prueba de hiperoxia
 - Hb y Hto
 - Glucemia
 - Temperatura
 - Leucopenia o leucocitosis
 - Trombocitosis o trombocitopenia
 - Hemocultivo
 - PCR y VSG
 - Metahemoglobina
- Estudios complementarios según patología

Tratamiento:

- Permeabilizar vía aérea
- Apoyo de oxígeno y ventilación
 - Fases ventilatorias:
 - I. Oxígeno indirecto, puntas nasales, cámara cefálica
 - II. CPAP nasal o nasofaríngeo
 - III. Ventilación mecánica
 - IV. Ventilación alta frecuencia
- Mantener hidratación
- Tratamiento específico según patología⁽³⁰⁾.

CORTICOESTEROIDES Y SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

La inmadurez pulmonar es el principal contribuyente en la mortalidad neonatal en los recién nacidos pretérmino. Es la causa más frecuente de mortalidad en prematuros (28-70%).

La maduración del pulmón fetal se acelera con los corticoesteroides, hormonas tiroideas, factores de crecimiento y AMP cíclico. La insulina y la hiperglucemia retrasan la maduración.

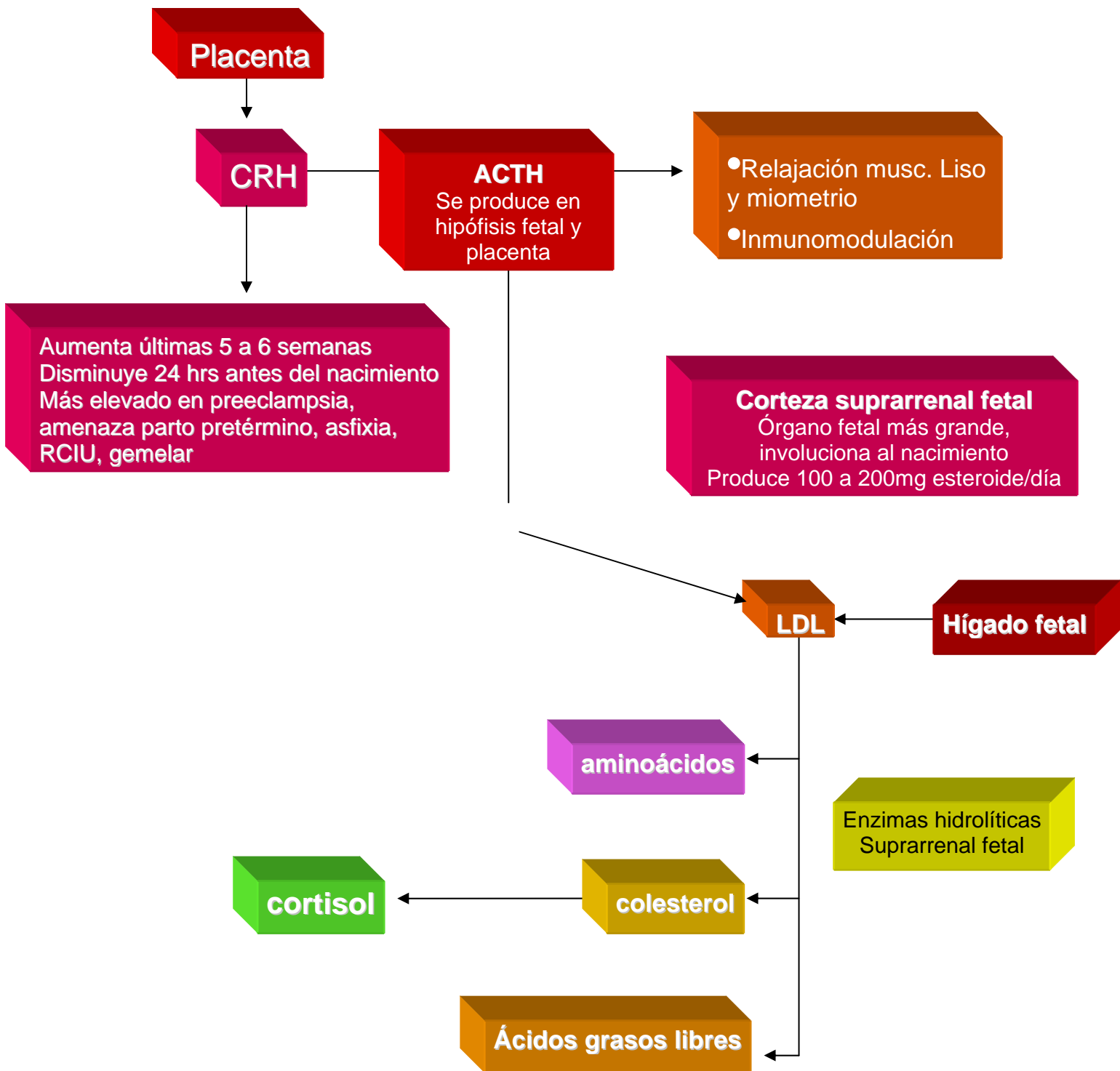
Los glucocorticoides producen cambios anatómicos como alveolos de mayor tamaño y tabiques interalveolares más delgados, incrementa el número de cuerpos laminares en los neumocitos tipo II alveolares y en el número de estos y una mayor síntesis de los fosfolípidos de la sustancia tensoactiva.

Después de penetrar al neumocito, los glucocorticoides se ligan a receptores específicos en el citoplasma, el complejo receptor-corticoesteroide es translocado o llevado al núcleo, sitio en donde interactúa por un mecanismo aún no conocido con el DNA, esto lleva a la producción de RNA mensajero, y en el citoplasma (ribosomas) se sintetiza la cadena proteínica, para la producción de surfactante (SP-A, SP-B). Los glucocorticoides poseen otros efectos en el pulmón: intensifican la producción de sustancia tensoactiva, estimula el desarrollo anatómico, el número de receptores beta adrenérgicos y la producción de colágena y elastina, necesarios para la distensibilidad pulmonar.

Producción de cortisol:

- Mujeres embarazadas: 10 a 20mg/24hrs
- Mujeres no embarazadas: 10 a 30mg/24hrs

Durante el embarazo no aumenta la producción de cortisol en la mujer, aumenta la proteína fijadora de cortisol, esto disminuye su depuración.



- En estrés se incrementa la producción de ACTH en la hipófisis fetal
- Esto incrementa el cortisol fetal
- La vasopresina-arginina se libera en estrés y estimula la secreción de ACTH

Con flujo útero-placentario disminuído:

- Hay estasis de sangre en espacio intervelloso por falta de flujo hacia la madre
- Con redistribución de esteroide al compartimiento fetal
- Aumenta la concentración sérica fetal de cortisol
- Estimula maduración pulmonar

El cortisol:

- Aumenta producción de surfactante
- Estimula el desarrollo anatómico
- Aumenta el número de receptores β adrenérgicos
- Aumenta la producción de colágena y elastina pulmonar necesaria para incrementar la distensibilidad

La betametasona y la dexametasona son las hormonas usadas para los esquemas antenatales, ambos cruzan la barrera placentaria y son inactivadas por enzimas placentarias, tienen mayor afinidad por los receptores que el cortisol, cortisona, y dihidrocorticoesterona. La concentración de betametasona alcanza el 33% de la concentración materna. Ambos se administran intramuscular, con mejor absorción por su hidrosolubilidad, tienen una vida media más prolongada y con mayor acción biológica que el cortisol y la prednisona. Los receptores citoplasmáticos para glucocorticoides están presentes en todos los tejidos fetales, particularmente: pulmón, hígado, intestino, páncreas, estómago, piel, retina, cerebro, placenta, corteza y médula suprarrenal y glándula mamaria.⁽³¹⁾

Un esquema de maduración pulmonar con betametasona son 12mg IM c/24hrs por dos dosis, y de dexametasona son 5mg IM cada 12hrs por cuatro dosis, en pacientes con amenaza parto pretérmino desde 24 a 34 SDG. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Síndrome de insuficiencia adrenal fetal:

El recién nacido manifiesta síntomas de deficiencia de cortisol: hipotensión, poca respuesta a inotrópicos, oliguria, edema, hiponatremia, e hiperkalemia. Estos síntomas aparecen con niveles séricos de cortisol menores a 5ug/dL. Requiere tratamiento con hidrocortisona, se resuelve en dos días desde el inicio de tratamiento. ⁽³⁷⁾

JUSTIFICACIÓN:

El síndrome de dificultad respiratoria es frecuente en los recién nacidos pretérmino, la causa es la inmadurez pulmonar y el déficit de surfactante. El cortisol estimula la maduración pulmonar y la producción de surfactante pulmonar, y en fetos sometidos a estrés (como en retraso del crecimiento intrauterino) se pueden incrementar sus niveles séricos favoreciendo su efecto pulmonar; sin embargo, el uso de más de un esquema antenatal de esteroide pueden disminuir la producción de cortisol, lo que se asocia a la presencia de síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento. La importancia del estudio es corroborar dicho fenómeno, para posteriormente evaluar medidas preventivas, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad de esta patología.

HIPÓTESIS:

Los recién nacidos pretérmino con retraso en el crecimiento intrauterino y más de un esquema de esteroide antenatal presentan disminución en los niveles séricos de cortisol y esto se asocia a la presencia de síndrome de dificultad respiratoria desde las primeras horas de vida.

OBJETIVOS:

- Investigar el número de esquemas de esteroide antenatal en recién nacidos prematuros
- Determinar los niveles séricos de cortisol en recién nacidos pretérmino con retraso en el crecimiento intrauterino al nacimiento y compararlos con niveles séricos de cortisol en recién nacidos pretérmino con peso adecuado para edad gestacional.
- Valorar la presencia de síndrome de dificultad respiratoria desde las primeras horas de vida en recién nacidos pretérmino con retraso en el crecimiento intrauterino y en recién nacidos pretérmino eutróficos
- Conocer si existe asociación entre los niveles bajos de cortisol y la presencia de dificultad respiratoria en recién nacidos eutróficos y con retraso en el crecimiento intrauterino
- Demostrar si existe asociación entre los niveles de cortisol y el número de esquemas de esteroide antenatal

METODOLOGÍA:

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, prospectivo

DISEÑO DE ESTUDIO:

Transversal

LUGAR DE REALIZACIÓN Y DURACIÓN:

Hospital Ángeles Lomas, Unidad de Neonatología

Periodo comprendido del 1ro de Marzo al 31 Julio del 2006

UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino de 28 a 34.6 semanas de gestación, nacidos en el Hospital Ángeles Lomas en el periodo comprendido del 1ro de Marzo al 31 Julio del 2006.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Recién nacidos con RCIU de 28 a 34.6 SDG

Recién nacidos eutróficos de 28 a 34.6 SDG

Obtenidos por parto o cesárea

Sin malformaciones congénitas cardiacas, respiratorias, digestivas o neurológicas

Sin infecciones congénitas

Sin genopatías

Apgar mayor de 6 al minuto

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Menores de 28 SDG y mayores de 35 SDG

Con malformaciones congénitas cardiacas, respiratorias, digestivas o neurológicas

Con infecciones congénitas

Con genopatías

Apgar de 5 o menor al minuto

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Recién nacido con RCIU de 28 a 34.6 SDG que no se le haya tomado niveles de cortisol al nacimiento

Falta de autorización carta de consentimiento informado

VARIABLES:**Independiente:**

Retraso en el crecimiento intrauterino
 Prematurez
 Número de esquemas de esteroide antenatal
 Dificultad respiratoria

Dependiente:

Niveles séricos de cortisol

Confusoras:

Síndrome de dificultad respiratoria debido a hipotermia, hipoglucemia, infección congénita, malformaciones congénitas, alteraciones metabólicas, genopatías.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Via de nacimiento	Obtención del recién nacido por parto vaginal eutócico o distócico (uso de forceps) u operación cesárea	Cualitativa nominal politómica	Parto eutócico....1 Parto distócico...2 Cesárea.....3
Sexo	Género: masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino.....0 Masculino.....1
Semanas de gestación del RN	Edad gestacional al nacimiento valorado mediante escala de nuevo Ballard realizado entre las 12 y 24 horas de vida, valora madurez física y neuromuscular	Cuantitativa continua	Edad gestacional obtenida con escala de nuevo Ballard
Peso al nacimiento	Peso corporal medido al nacimiento en gramos con báscula digital Tanita 1581, mide de 0 a 10000g, calibrada a cero	Cuantitativa continua	Peso al nacimiento en gramos
Peso para edad gestacional	Se utilizan las tablas de Lubchenko, según edad gestacional se considera peso adecuado (PAEG): entre percentila 10 a 90; peso bajo (PBEG): menor a percentila 10 y peso elevado (PEEG): >P 90	Cualitativa nominal politómica	PAEG.....1 PBEG.....2 PEEG.....3

Talla	Longitud coronilla-talón, medida al nacimiento con cinta métrica, expresada en centímetros	Cuantitativa continua	Longitud coronilla-talón expresada en centímetros
Perímetro cefálico	Diámetro biparietal, medido al nacimiento con cinta métrica, expresada en centímetros	Cuantitativa continua	Diámetro biparietal expresado en centímetros
Tipo de crecimiento	Simétrico: cuando los RN con PBEG presentan talla y perímetro cefálico por debajo de la percentila 10 para edad gestacional Asimétrico: RN con PBEG con perímetro cefálico y talla normales para edad gestacional Según tablas de Lubchenko	Cualitativa nominal dicotómica	Simétrico.....1 Asimétrico.....2
Temperatura corporal	Es la temperatura corporal central. Tomada por vía rectal con termómetro rectal de mercurio, durante un minuto posterior al nacimiento	Cuantitativa continua	Temperatura rectal expresada en Grados centígrados
Frecuencia cardiaca	Número de pulsaciones por minuto, lo normal en el recién nacido es de 120 a 160 por minuto	Cuantitativa discontinua	Número de pulsaciones por minuto posterior al nacimiento
Oximetría de pulso	Valora mediante luz infrarroja la oxigenación distal, expresada e porcentaje. Normal de 88 a 100%. Valorada posterior al nacimiento.	Cuantitativa discontinua	Porcentaje dado por el oxímetro de pulso con un trazo adecuado en el monitor el cual debe coincidir con las pulsaciones por minuto

Tipo de reanimación neonatal	Se considera habitual cuando solo se dan cuidados de soporte. La reanimación avanzada se considera cuando el paciente requiere apoyo ventilatorio con presión positiva, masaje cardiaco y uso de medicamentos	Cualitativa nominal dicotómica	Habitual.....1 Avanzada.....2
Apgar	Es una medición objetiva de las condiciones del RNL al minuto y cinco minutos de vida si es menor de 7 se toma cada 5 minutos hasta los 20 minutos, valora FC, coloración, esfuerzo respiratorio, tono muscular e irritabilidad refleja. Parámetros de 0 a 10. Normal de 7 a 10	Cuantitativa discontinua	Puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida
Silverman Anderson	Puntuación que califica el grado de dificultad respiratoria. Parámetros de 0 a 10, siendo el 10 más grave. Valora aleteo nasal, retracción xifoidea y supraesternal, tiraje intercostal, disociación torazo-abdominal y quejido respiratorio.	Cuantitativa discontinua	Puntuación de silverman durante los primeros 60 minutos de vida
Concentración sérica de cortisol	Se determina tomando sangre de cordón umbilical al nacimiento, por quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	Valores de referencia en prematuro sano y enfermo: 207.4 ± 23.5 nmol/L (7.4 ± 0.8ug/dL) ⁽³³⁾ <5ug/dL Sx insuficiencia adrenal ⁽³⁴⁾
Número de dosis de esteroide durante el embarazo	Número total de dosis de esteroide durante todo el embarazo	Cuantitativa discontinua	Número dosis

Tipo de esteroide utilizado durante el embarazo	Betametasona, dexametasona, metilprednisolona, hidrocortisona, prednisona	Cualitativa nominal politómica	Betametasona.....1 Dexametasona.....2 Metilprednisolona.3 Hidrocortisona.....4 Prednisona.....5
Fecha de última dosis de esteroide en la madre	Día/mes/año de última dosis administrada en la madre. Se valorará como número de días transcurridos desde última dosis hasta el nacimiento	Cuantitativa discontinua	Número de días transcurridos desde última dosis hasta el nacimiento
Requerimiento de Oxígeno	Apoyo de oxígeno posterior a la hora de vida	Cualitativa nominal dicotómica	No.....0 Sí.....1
Número de horas con oxígeno	Número de horas con apoyo de oxígeno desde la primera hora de vida hasta FiO2 21%	Cuantitativa discontinua	Número de horas
Fase ventilatoria	Fase ventilatoria que requiere el paciente, se tomará en cuenta la más alta. Fase I: Oxígeno indirecto, puntas nasales, casco cefálico Fase II: CPAP nasal o nasofaríngeo Fase III: Ventilación mecánica convencional	Cualitativa ordinal	Fase I.....1 Fase II.....2 Fase III.....3
Síndrome de insuficiencia adrenal (SIS)	Pacientes que presenten: hipotensión, poca respuesta a inotrópicos, oliguria, edema, hiponatremia e hiperkalemia.	Cualitativa nominal dicotómica	No presenta SIS...0 Presenta SIS.....1

MÉTODO:

Se incluirán en el estudio todos los recién nacidos de 28 a 34.6 SDG por Ballard, los cuales serán incluidos en dos grupos: Con peso adecuado para edad gestacional y con peso bajo para edad gestacional. En ambos grupos se tomarán niveles séricos de cortisol al nacimiento y se evaluará la presencia de síndrome de dificultad respiratoria (Silverman Anderson), fase ventilatoria, horas de requerimiento de oxígeno y síndrome de insuficiencia adrenal. En ambos grupos se investigará el número de dosis de esteroide antenatal y el tiempo de la última dosis al nacimiento.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se contará con una hoja de recopilación de datos y con una hoja de recolección de datos, esta última en programa Excel de Microsoft Office 2003. Apéndice I y II

PLAN DE ANÁLISIS:

Con la hoja de recolección de datos en el programa Excel de Microsoft Office 2003 se realizará el análisis estadístico en programa SPSS 10 para Windows.

- Variables cualitativas: Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher
- Variables continuas:
 - Distribución normal: T student
 - Distribución no normal: U de Mann Whitney
- Modelos relación lineal múltiple

RESULTADOS:

Se obtuvo una muestra de 23 pacientes de los cuales se excluyó uno por presencia de sepsis neonatal temprana (n=22). Del total de pacientes el 54.5% (13) son de sexo femenino y el 45.5% (10) del masculino. Los pacientes como media tuvieron 34 SDG por Ballard (rango 28 a 34 SDG). El peso promedio fue de 1556gr±450, Se encontró un peso adecuado para edad gestacional en el 72.7% (16) y un peso bajo en 27.3% (6), En cuanto a la dificultad respiratoria, el 77.2% (17) presentó un Silverman Anderson menor a 2 y en el 22.8% (5) fue mayor a 2. El promedio de la concentración sérica de cortisol fue de 1.5ug/dL ±0.66

En cuanto a las variables fisiológicas se encontraron los siguientes resultados:

Con distribución normal:

VARIABLE	PROM	DE
Temperatura	36.5	0.31
Frecuencia cardíaca	147	8.8
Frecuencia Respiratoria	59	9.2
Saturación	95	2.8
Peso	1556	450
Talla	40.5	3.7
Horas requerimiento O2	7.5	1.08
No. dosis esteroide prenatal	7.45	4.7
Cortisol sérico	1.5	0.66

Con distribución anormal:

VARIABLE	MEDIA	RANGO
Apgar 1 minuto	8.5	4-9
Apgar 5 minutos	9	7-9
Silverman Anderson	1.5	0-4
Ballard	34	28-34

El 90.9% (20) nacieron por cesárea y el 9.1% (2) por parto

Tuvieron reanimación habitual 86.3% (19) y avanzada 13.7% (3)

Requirieron oxígeno 86.4% (19) y el 13.6% (3) no. Solo el 9% (2) requirieron ventilación mecánica, el resto fase I de ventilación.

En cuanto al análisis estadístico de variables cualitativas se hizo asociación con concentraciones de cortisol sérico, obteniendo los siguientes resultados:

VARIABLE	CORTISOL
Dificultad respiratoria	0.1
Peso para edad gestacional	0.17
Vía de nacimiento	0.51
Reanimación	0.16
Requerimiento de O2	0.41
<8 dosis esteroide antenatal	0.11
>8 dosis esteroide antenatal	0.24
Ventilación mecánica	0.48

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

Se analizó la asociación entre menos de 8 dosis de esteroide prenatal y más de 8, con todas las variables, los resultados fueron:

VARIABLE	<8dosis	>8 dosis
Temperatura	0.56	0.75
Frecuencia cardiaca	0.1	0.001
Frecuencia respiratoria	0.41	0.17
Saturación O2	0.26	0.80
Talla	0.14	0.001
Peso	0.14	0.007
Apgar 1 minuto	0.33	0.81
Apgar 5 minutos	0.84	0.20
Silverman Anderson	0.86	0.62
Ballard	0.15	0.003
Horas con O2	0.70	0.96
Cortisol	0.09	0.002

P<0.05

Resto de asociaciones no se encontraron estadísticamente significativa.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

En 1993 Wittekind CA y colaboradores observaron que los niveles de cortisol no se vieron influenciados por el uso de dexametasona en la madre⁽³⁸⁾, Ng PC y Wong GWK en 1997 y 1999 también demostraron que el uso de uno o múltiples cursos de esteroide antenatal no suprime la función suprarrenal del RN^(41,42). En nuestro estudio si se observo una disminución en las concentraciones séricas de cortisol a partir de la 8va dosis.

Bradley BS y colaboradores en 1994 concluyeron que se desconoce cuantos esquemas de esteroide son necesarios para producir supresión adrenal⁽³⁹⁾. Nosotros encontramos que a partir de la octava dosis ya se observa una disminución significativa del cortisol en el RN.

Hanna CE, y colaboradores observaron que los niveles bajos de cortisol en prematuros sanos son suficientes para el desarrollo pero en RN de muy bajo peso enfermos resultan insuficientes⁽⁴⁰⁾. En nuestro estudio se demostró que la mayoría de los pacientes tenían una concentración de cortisol por debajo de lo normal y ninguno presentó datos clínicos de insuficiencia adrenal.

CONCLUSIONES:

En el estudio se encontró que no existe asociación entre la gravedad de la dificultad respiratoria y el peso para la edad gestacional (normal o bajo).

Se observó que a partir de la 8va dosis de esteroide antenatal había una disminución en la FC (P 0.001), el peso (P 0.007), la talla (P 0.001) y las concentraciones séricas de cortisol (P 0.02).

Con lo anterior se concluyó que más de 8 dosis de esteroide antenatal afectan de manera negativa el peso, la talla, la frecuencia cardíaca y las concentraciones séricas de cortisol, sin disminuir la gravedad de la dificultad respiratoria, por lo tanto más de 4 esquemas de betametasona durante el embarazo no se recomiendan.

Algo interesante en el estudio es que varios recién nacidos tuvieron concentraciones séricas de cortisol por debajo de los rangos normales, y en ningún caso se presentó datos clínicos de insuficiencia adrenal, esto puede ser herramienta para futuros estudios.

APÉNDICE:

- I. Hoja de recopilación de datos
- II. Carta de consentimiento informado
- III. Nuevo Ballard
- IV. Tablas de Lubchenco

HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Nombre RN: _____

Fecha de nacimiento: _____ Sexo: Femenino Masculino

Tipo de esteroide: _____

Número de dosis de esteroide durante el embarazo: _____

Fecha de última dosis: _____

Días desde última dosis de esteroide al nacimiento: _____

Parto eutócico Parto distócico Cesárea

Peso (gr) _____ Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____

TAM: _____ Oximetría: _____

Reanimación: Habitual Avanzada Apgar: min _____ 5 min _____

PUNTAJES	0	1	2
Movimientos Toracoabdominales	Rítmicos y regulares	Solo abdominales	Disociación toracoabdominal
Tiraje intercostal	Ausente	Discreto	Acentuado
Retracción xifoidea y supraesternal	Ausente	Discreto	Acentuado
Aleteo nasal	Ausente	Discreto	Acentuado
Quejido respiratorio	Ausente	Discreto	Acentuado

Silverman _____ (primeros 60 min de vida)

Oxígeno: Si No

Ventilación mecánica: Si No

Horas: _____

Hb: _____ Hto: _____ Plaquetas: _____ Glucosa: _____

Calcio: _____ Cortisol: _____

ECN: Si No

HIV: Si No

Muerte: Si No

Infecciones congénitas: Si No

Malformaciones congénitas:

Cardiopatías congénitas cianógenas Respiratorias Digestivas Neurológicas

Genopatías: Si No

Madre con:

RPM mayor de 24 hrs Si No

Preeclampsia Si No

Hemorragia antenatal Si No

Sx Insuficiencia adrenal (hipotensión, poca respuesta a inotrópicos, oliguria, edema, hiponatremia, e hiperkalemia)

SI

NO

Lugar y Fecha _____
Nombre del RN: _____
Nombre del familiar responsable: _____
Representante legal: _____

Por medio de la presente manifiesto haber sido informado(a) sobre el tipo de procedimiento (toma de sangre de cordón umbilical) que se realizará en su hijo, de sus beneficios, riesgos y complicaciones, y autorizo al personal de salud de este hospital para efectuarlo, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SS1-1998 del Expediente Clínico.

Me queda entendido que dicho procedimiento tiene la finalidad de determinar los niveles de cortisol en la sangre de mi hijo prematuro, con la finalidad de conocer si existe una deficiencia de este, lo que lleva a mayor riesgo de Síndrome de dificultad respiratoria, ya que el cortisol es importante para la adaptación cardiopulmonar de mi recién nacido.

Nombre y Firma del Familiar Responsable

Nombre y Firma del Médico Tratante

Nombre y Firma de testigo

Nombre y Firma de testigo

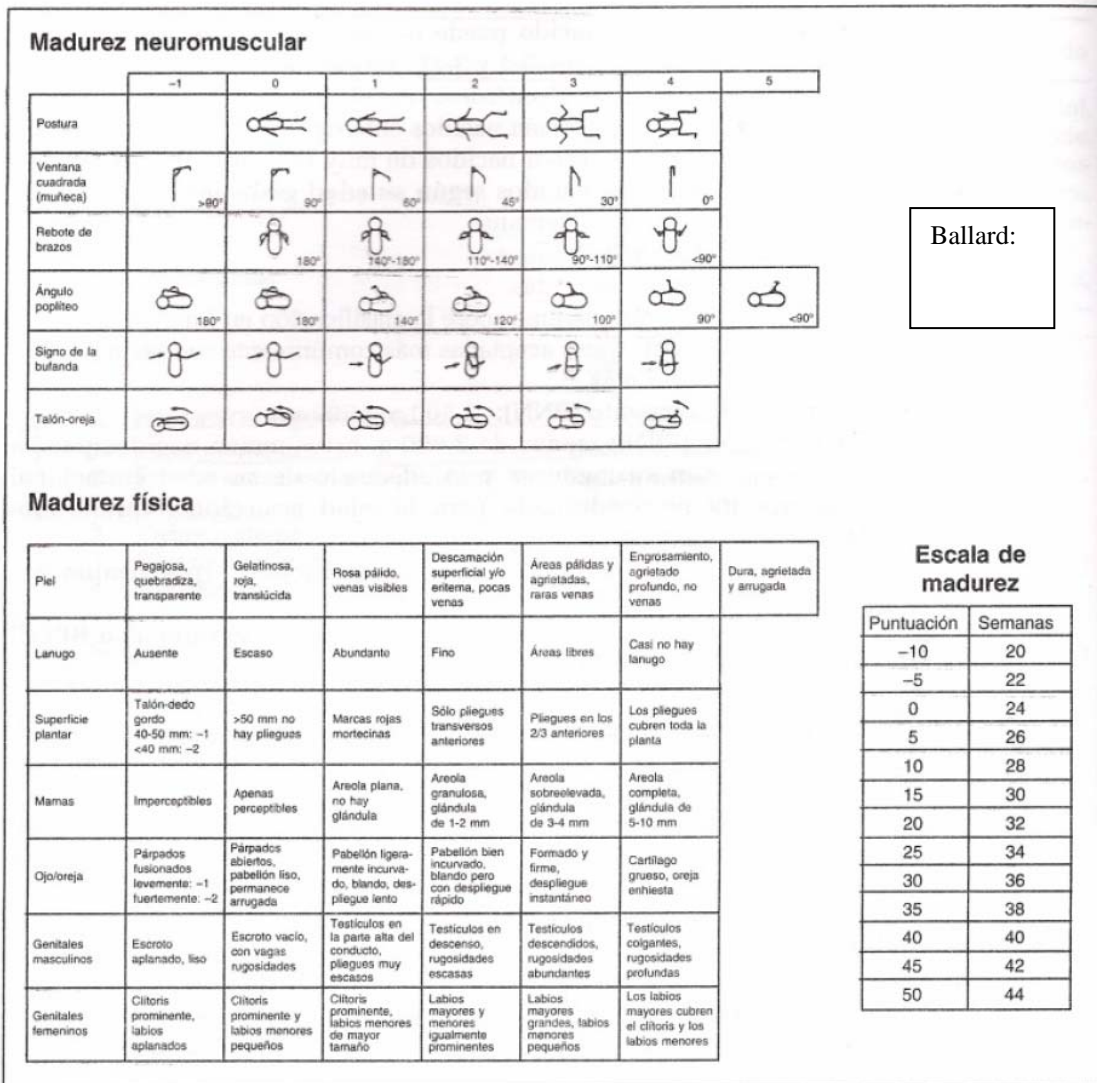


Fig. 3-1. New Ballard Score (NBS). El NBS ampliado incluye a los recién nacidos muy prematuros y se ha modificado para mejorar su exactitud en lo referente a los neonatos con mayor grado de madurez. (De Ballard, J. L. y cols. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.* 119:417, 1991.)

Según tablas de crecimiento para edad gestacional de Lubchenko:
Peso para la edad gestacional:

PBEG

PAEG

PEEG

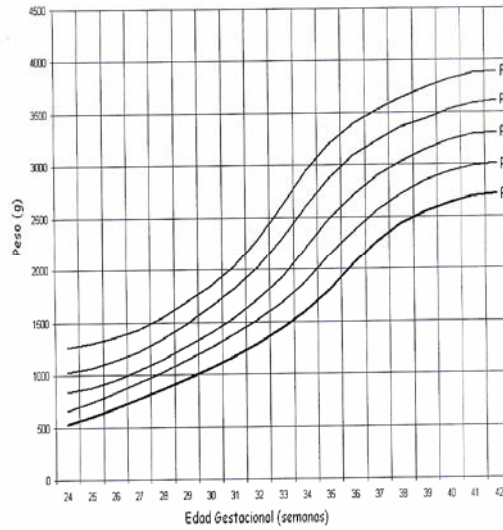
Tipo de retraso del crecimiento intrauterino:

SIMÉTRICO

ASIMÉTRICO

Tabla 1 - Peso para Edad Gestacional

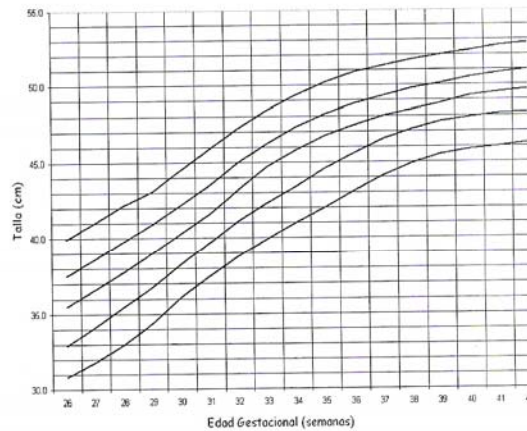
Edad gestacional (semanas)	Peso promedio (gramos)	Crecimiento Intrauterino Estándar (Peso)				
		Percentiles				
		P10	P25	P50	P75	P90
24	904	530	660	840	1025	1260
25	961	605	740	880	1070	1305
26	1001	685	830	955	1140	1360
27	1065	770	925	1045	1220	1435
28	1236	860	1025	1150	1340	1550
29	1300	960	1140	1270	1485	1690
30	1484	1060	1250	1395	1645	1840
31	1590	1170	1380	1540	1815	2030
32	1732	1290	1520	1715	2020	2280
33	1957	1440	1685	1920	2290	2600
34	2278	1600	1880	2200	2595	2940
35	2483	1800	2130	2485	2870	3200
36	2753	2050	2360	2710	3090	3390
37	2866	2260	2565	2900	3230	3520
38	3025	2430	2720	3030	3360	3640
39	3130	2550	2845	3140	3435	3735
40	3226	2630	2930	3230	3520	3815
41	3307	2690	2990	3290	3580	3870
42	3308	2720	3010	3300	3610	3890



Peso:
Percentila:

Tabla 2 – Talla para Edad Gestacional

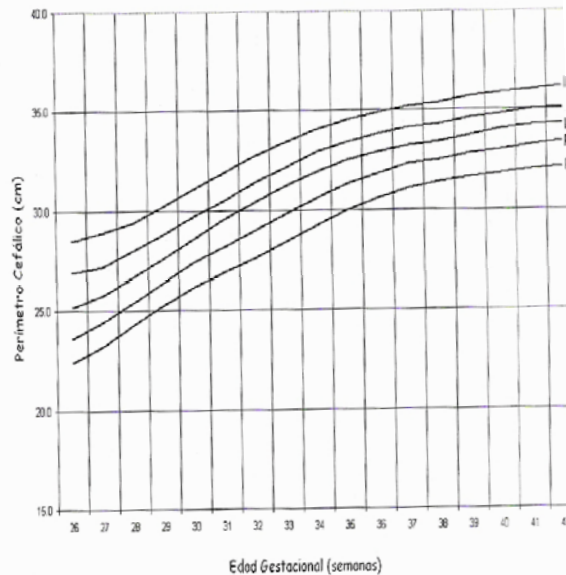
Edad gestacional (semanas)	Talla Promedio (cm)	Crecimiento Intrauterino Estándar (Talla)				
		Percentiles				
		P10	P25	P50	P75	P90
26	36.5	30.8	32.9	35.5	37.5	39.9
27	37.0	31.8	34.1	36.6	38.6	41.0
28	38.5	33.0	35.5	37.8	39.8	42.2
29	39.0	34.4	36.8	39.0	40.9	43.1
30	40.5	36.1	38.3	40.3	42.2	44.5
31	41.4	37.5	39.7	41.6	43.5	45.9
32	43.5	38.8	41.1	43.2	45.0	47.2
33	44.8	39.9	42.3	44.7	46.2	48.4
34	45.2	41.0	43.4	45.8	47.3	49.4
35	46.8	42.0	44.6	46.7	48.1	50.2
36	47.5	43.1	45.6	47.4	48.8	50.9
37	47.8	44.1	46.5	48.0	49.3	51.3
38	48.5	44.9	47.1	48.4	49.8	51.7
39	48.9	45.5	47.6	48.8	50.1	52.0
40	49.4	45.8	47.9	49.3	50.5	52.3
41	49.6	46.0	48.1	49.5	50.8	52.6
42	49.8	46.2	48.2	49.7	51.0	52.8



Talla:
Percentila:

Tabla 3 – Perímetro Cefálico para Edad Gestacional

Edad gestacional (semanas)	Perímetro Cefálico promedio (cm)	Crecimiento Intrauterino Estándar (Perímetro Cefálico)				
		Percentiles				
		P10	P25	P50	P75	P90
26	26.1	22.4	23.6	25.2	26.9	28.5
27	26.1	23.2	24.4	25.8	27.2	28.9
28	26.9	24.3	25.4	26.7	28.0	29.4
29	27.9	25.3	26.4	27.6	28.8	30.2
30	28.9	26.2	27.4	28.6	29.7	31.1
31	29.8	26.9	28.2	29.6	30.5	31.9
32	30.1	27.6	29.0	30.4	31.4	32.7
33	31.5	28.4	29.8	31.2	32.1	33.4
34	31.9	29.2	30.6	31.9	32.9	34.0
35	32.4	30.0	31.3	32.5	33.4	34.5
36	32.9	30.6	31.8	32.9	33.8	34.9
37	33.2	31.1	32.3	33.2	34.1	35.2
38	33.4	31.4	32.5	33.4	34.3	35.4
39	33.6	31.6	32.8	33.7	34.6	35.7
40	33.8	31.8	33.0	34.0	34.8	35.9
41	34.1	32.0	33.2	34.2	35.0	36.0
42	34.2	32.1	33.4	34.3	35.1	36.2



PC:
Percentila:

Lubchenko LO. Intrauterine growth as estimated from live born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics. 1963; 32:793
 Lubchenko LO. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics. 1966; 37:403

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. McDonald M.G, Mullett M.D. Avery's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. Ed. Lippincott W.W, Philadelphia, USA. 6ª edición, 2005, pp 490-520
2. Lubchenco L.O, Hansman C, et al. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics, 1966;37:403
3. Cloherty J.P, Stark A.R, Manual de cuidados neonatales. 3ª edición. Masson. Barcelona, España. 2001. pp 42-57
4. Cunningham F.G, MacDonald P.C, et al. Williams Obstetricia. 20ª Edición. Panamericana. Argentina, 1999. pp 85-174
5. Lackman F, Capewell D, et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. Am Journal of Obstetrics and Gynecology. 2001; 184(5)
6. Larciprete G, Valensise H, et al. Intrauterine growth restriction and fetal body composition. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005;26(3):258-262
7. Hnat M.D, Meadows J.W, et al. Heat shock protein 70 (HSP70) and hydroxy—nonenal adducts (HNE) in human placental villous tissue of normotensive, preeclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005;193(3):836-840
8. Kalinka J.M, Hanke W, et al. Impact of prenatal tobacco smoke exposure, as measured by midgestation serum cotinine levels on fetal biometry and umbilical flow velocity. Waveforms American Journal of Perinatology. 2005;22(1):41-47
9. Odibo A.O, McDonald R.E, et al. Perinatal outcomes in growth restricted twins compared with age matched growth restricted singletons. American Journal of Perinatology. 2005;22(5):269-273
10. Darling J, Kempley S. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. Archives of Disease in Childhood Fetal and neonatal edition. 2005;90(5):359-363
11. Laatikainen TJ, Raisanen IJ, et al. Corticotropin releasing hormona in amniotic fluid during gestation and labor and relation to fetal lung maturation. American Journal Obstetrics and Gynecology. 1988; 59: 891

12. Wennergren M, Wennergren G, et al. Obstetric characteristics and neonatal performance in a four year small for gestational age population. *Obstetrics and Gynecology*. 1988; 72: 615
13. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. Association with birthweight for gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 162: 229
14. Naeye RL, Kelly JA. Judgement of fetal age. III. The pathologist's evaluation. *Pediatrics Clinics North America*. 1966; 13: 849
15. Simpson JW, Lawless RW, et al. Responsibility of the obstetrician to the fetus: II. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birth weight. *Obstetric and Gynecology*. 1975; 45: 481
16. Lechtig A, Delgado H, et al. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. *Am J Dis Child*. 1975; 129:434
17. Economides DL, Crook D, et al. Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small for gestational age fetuses. *American Journal Obstetric and Gynecology*. 1990; 162: 387
18. Van den Hof MC, Nicolaides KH. Platelet count in normal, small and anemia fetuses. *American Journal Obstetric and Gynecology*. 1990; 162: 730
19. Jones MD, Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *American Journal Obstetric and Gynecology*. 1977; 127: 540
20. Salonvaara M, Riikonen P. Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: Association with low prothrombin activity at birth. *Acta Paediatrica*. Junio 2005; 94(6):807-811
21. Larciprete G, Valensise H. Intrauterine growth restriction and fetal body composition. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Septiembre 2005; 26(3):258-262
22. Ira MB, Jeffrey DH. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Enero 2000;182(1): 198-206
23. Chie-Pein C, Rekha B, et al. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. Septiembre 2002; 187(3): 764-9

24. Thomas JG, Clark H, et al. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Septiembre 2004; 191(3)
25. Thomas JG, Reese C, James A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Agosto 2004; 191(2)
26. Ingeborg B, Sticker E, Lentze M. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *Journal of Pediatrics*. Mayo 2003;142(5):463-8
27. Odibo A, Quinones J, Lawrence C. What antepartum fetal test should guide the timing of delivery of the preterm growth-restricted fetus? A decision-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Octubre 2004;191(4)
28. Kinzler W, Smulian J, et al. Extracellular matrix changes in the umbilical arteries of growth-restricted fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Abril 2005;192(4)
29. Vergani P, Roncaglia N, et al. Prognostic value of uterine artery doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Octubre 2002; 187(4):932-6
30. Sasidharah P. An Approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Clin Pediatr N Am*. 2004: 999-1021
31. Ahued JR. Prematurez un enfoque perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. Editores de Textos Mexicanos. Primera edición, 2004. pp 64-72.
32. Ahued JR. Prematurez un enfoque perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. Editores de Textos Mexicanos. Primera edición, 2004. pp 1-7
33. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, et al. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:266–270
34. Jett. P, Samuels M, Mcdaniel P, et al. Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997; 82(9):2921-2925
35. NIH Consensus Development Conference Statement: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J. Obstet Gynecol*. 1995; 173: 246

36. NIH Consensus Development Panel: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA*. 1995; 173: 413
37. Jett P, Samuels M, Mcdaniel P, et al. Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(9): 2921-2925.
38. Wittekind CA, Arnold JD, Leslie GI, et al. Longitudinal study of plasma ACTH and cortisol in very low birth weight infants in the first 8 weeks of life. *Early Hum Dev*. 1993; 33:191–200
39. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:869-872.
40. Hanna CE, Jett PL, Laird MR, et al. Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low birth weight infants. *Am J Perinatol*. 1997; 14:201-204
41. Ng PC, Wong GWK, Lam CWK, Lee CH, Wong MY, Fok TF, Wong W, Chan DC. Pituitary-adrenal response in preterm very low birth weight infants after treatment with antenatal corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3548–3552
42. Ng PC, Wong GWK, Lam CWK, Lee CH, Fok TF, Wong MY, Ma KC. Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: 213–216