

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL TACUBA**

**COMPARACION DEL RESULTADO PERINATAL
EN LOS RECIEN NACIDOS DE PRETERMINO QUE
RECIBIERON UNO O DOS ESQUEMAS DE
CORTICOIDES PRENATALES**

T E S I S

**QUE PRESENTA EL:
DR. LUIS MIGUEL TRIGUEROS MANCERA
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

ASESORES

DR. SERGIO FUENTES MORALES

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA. BEATRIZ VAZQUEZ HERNANDEZ

NEONATOLOGIA

DRA. LETICIA CORTES ESPINOSA

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA MAESTRO EN CIENCIAS

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

- *A DIOS*

Por concederme este camino

Por concederme a mis Padres Y hermanos

Por concederme a mis maestros

Amigos y compañeros residentes.

- *A MIS PADRES*

Adelina Mancera Patiño

MC. David Rafael Trigueros Cazares

Por Su Amor y Guía

Por Su Ejemplo de honor, entereza y compasión.

- *A MIS MESTROS*

Dr. Sergio Fuentes Morales

Dr. Rafael Buitrón García

Dr. Raúl Méndez Soto.

Dr. Oscar Salinas González

Dr. Ángel Garrido González

Dr. Celso Ramírez Palacios

- *A MIS PROFESORES:*

Dra. Elsa Atala Galván Martínez

Dra. Lourdes Martínez Rodríguez

Dra. María Teresa Orozco Ramírez

Dra. Yolanda Reyes Compañ

Dr. Alberto Brime Alfonso

Dr. Iván Murillo

Dr. Rene Toro Calzada

Dr. Ricardo Rodríguez Cerezo

Dr. Oscar Salinas González

Dr. Asafad Salazar Hernández

- *A LOS QUE CREYERON EN MI Y ME APOYARON PARA
LOGRAR ESTO*

Dra. Leticia Cortes Espinosa

Dra. Beatriz Vázquez Hernández

Dr. Fuentes Morales Sergio

- *A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA.*

Dra. Mara Cárdenas

Dra. Karen Hernández

Dra. Rosalía Lara

Dra. Sheyra Rodríguez

Dra. Brenda Salazar

Dra. Margarita Salazar

Dr. Jesús Martínez

Dr. Mario Villalba

Dr. Francisco K. Pérez

Sara Vázquez P.

Especialmente

Dra. Alma López

La palabra precisa en el momento que mas se necesitaba.

Dra. Karlen Rosado

En mi vida.

Por ser por estar y por compartir.

DEDICATORIA

A todos aquellos que forjaron en mi el honor y el orgullo de ser:

HECHO EN TACUBA.

*A cada una de las mujeres, de mis pacientes y de mis amigas que
permitieron estos cuatro años de mi vida profesional.*

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.	7
Definición.	8
Incidencia.	10
MARCO TEÓRICO.....	10
Parto Pretermino.	11
Etiología.	11
Factores de riesgo.....	11
Repercusiones del nacimiento pretérmino en el recién nacido y en el pronóstico perinatal.....	¡Error! Marcador no definido. 6
Terapia de corticoides prenatales en el resultado perinatal.....	22
La evolución de la terapia de corticoides prenatales.....	¡Error! Marcador no definido.
JUSTIFICACIÓN	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
OBJETIVOS	30
GENERAL.....	30
ESPECIFICOS.....	30
BIOÉTICA.....	31
MATERIAL Y METODOS.....	32
RESULTADOS.....	32
DISCUSION.	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	45

INTRODUCCIÓN.

Se reportan cerca de 13 millones de nacimientos pre término en el mundo cada año se. De los cuales la mayoría de estos nacimientos se presenta en países en vías de desarrollo y no desarrollados. Se reporta que en los que en los Estados Unidos un 11% del total de nacidos vivos corresponde a recién nacidos pre término, en tanto que en Europa varía entre 5 y 7%. En México, en el Instituto Nacional de Perinatología se reporto que el 19.7% del total de nacimientos corresponde a nacimientos prematuros. Los nacimientos pretérmino representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones congénitas.

En 1969 con estudio de Liggins sobre los efectos de los esteroides sobre el pulmón del feto de cordero, y seis años después, en 1975 donde el mismo reporta el mismo efecto observado los fetos humanos, se dio inicio al amplio estudio de los efectos de los esteroides prenatales y sus efectos, no solamente sobre el pulmón fetal, sino también la repercusión de estos en la reducción del riesgo de hemorragia peri ventricular, disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante, leucomalacia; lo cual culmina con la disminución de la morbilidad Y mortalidad fetal de mayor importancia en los producto pre termino. Estudios posteriores encontraron que la terapia con corticoides prenatales no solo acelera la producción y liberación de surfactante pulmonar, sino que además, en la diferenciación de neumocitos tipo dos, en la alveolización y el adelgazamiento de los capilares pulmonares, esto llevado a cabo en la fase alveolar del desarrollo pulmonar el cual inicia desde la semana 24 de gestación. Con lo que, teóricamente, la aplicación de esteroides prenatales acelerarían la última fase de desarrollo pulmonar fetal.

MARCO TEÓRICO

PARTO PRETERMINO.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) definen el parto pretérmino como aquel que ocurre entre las 22 y 36 semanas con 6 días de gestación, es decir nacimiento con una edad gestacional menor a 259 días; El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés) lo definen como aquel que ocurre entre las 36 semanas con 6 días y las 20 semanas.

La diferencia entre las 20 y 22 semanas es debida a que el percentil 50 del peso esperado para la edad gestacional es de 500 gramos, peso inferior al cual la interrupción del embarazo entra en la definición de aborto.

El Parto pretérmino es la principal causa de morbilidad neonatal por las complicaciones: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, septicemia, enterocolitis necrotizante y muerte. A menor edad gestacional y menor peso, estas complicaciones son más frecuentes y graves.

Las principales causas de la muerte neonatal (MNN), es decir la muerte que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida,; reportadas por los centros de control de enfermedades y Prevención (CDC, por sus siglas en inglés Centers Of Disease Control and Prevention) reportó que la principal causa de mortalidad neonatal eran los desórdenes relacionados a la prematuridad. El resto de las causas se enumeran en el cuadro 2.1.

Causas de muertes neonatales, CDC 2000.		
CAUSAS DEL A MUERTE	N. MUERTES	PORCENTAJE
Desordenes asociados a la prematuridad y bajo peso al nacimiento	4318	23.0%
Malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas.	4 144	22.1%
Complicaciones maternas	1 394	7.4%
Complicaciones por la Placenta, cordón y membranas	1 049	5.6%
Dificultad respiratoria	929	4.9%
Sepsis bacteriana	737	3.9%
Hipoxia intra uterina y asfixia perinatal	589	3.1%
Hemorragia Neonatal	563	3.0%
Atelectasia	483	2.6%
Enterocolitis necrotizante	313	1.7%

Muerte neonatal: Aquella que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida extra uterina. Tabla de datos adaptada de: The Centers Of Disease Control and Prevention, 2000.

Al tratar de disminuir la mortalidad perinatal relacionada a las complicaciones antes comentadas, desde 1969 se buscaron medidas que aumenten la velocidad de maduración, inicialmente, de los pulmones fetales.

En la actualidad múltiples estudios han demostrado el éxito de los corticoides como aceleradores de la maduración de los órganos mas propensos a complicaciones por el nacimiento pretérmino, ahora conocido como Terapia de Corticoides Prenatales (TCP).

INCIDENCIA.

En México, en el Instituto Nacional de Perinatología se reportó que el 19.7% del total de nacimientos corresponde a nacimientos prematuros. Se reportan cerca de 13 millones de nacimientos pre término en el mundo cada año se. De los cuales la mayoría de estos nacimientos se presenta en países en vías de desarrollo y no desarrollados. Se reporta que en los que en los Estados Unidos un 11% del total de nacidos vivos corresponde a recién nacidos pre término, en tanto que en Europa varía entre 5 y 7%. Los nacimientos pretérmino representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones congénitas.

ETIOLOGIA.

Aproximadamente la mitad de los nacimientos pretérmino (NPT) ocurren como resultado de Trabajo de parto pretérmino (TPPT) de inicio espontáneo, aproximadamente un 45%; cerca de un tercio, 25%, se asocian a una rotura prematura de membranas en pretérmino (RPMPT); un 30% del total de los NPT son consecuencia a una interrupción del embarazo por compromiso materno o fetal.

La evidencia clínica y de laboratorio sugieren que existe un número de procesos que pueden coincidir en un destino final: TPPT espontáneo. Los cuatro procesos primarios principales son:

1. La activación prematura del eje hipotalámico pituitario adrenal, tanto materno como fetal.
2. Una respuesta inflamatoria exagerada, que puede ser esta secundaria a una infección.
3. Hemorragia de la decidua.
4. Distensión Uterina Patológica

Con las estadísticas presentadas se puede inferir que cerca del 70% de los nacimientos pretérmino ocurre de manera espontánea, y aun que se conocen los factores desencadenantes muchas de las ocasiones, la identificación de estos factores se realiza ya instalado el cuadro de TPPT o RPMPT.

Factores de riesgo

Aun que se han descrito numerosos factores de riesgo y su relación con la incidencia de NPT, tanto pre convencionales, en la concepción, en el embarazo temprano, en el primer trimestre, así como en el segundo y tercer trimestre; que pudiesen llegar a prevenir el NPT; la verdad es que no todos han sido completamente comprobados, muchos de los NPT ocurren sin que estos factores se encuentren presentes o se puedan identificar.

Los factores de riesgo asociados al Nacimiento pretérmino se clasifican en:

1. Factores reproductivos

- a. Antecedente de nacimiento pretérmino. Aun que es un factor que puede persistir entre embarazo y embarazo, la mayoría de las mujeres que presentan un NPT tendrán embarazos subsecuentes de duración normal.

Este riesgo aumenta cuando: el NPT previo se asocia a un factor anatómico, o cuando han ocurrido dos o más NPT en la madre, se eleva el riesgo en un 7%.

- b. Perdida gestacional. La historia de perdida gestacional en el segundo trimestre se asocia con un riesgo aumentado a presentar un NPT.
- c. El Periodo inter genésico corto se ha visto a lo largo de la historia como un factor relacionado con el NPT.

2. Gestaciones múltiples.

- a. Gestación múltiple. Estos representa solo un 2 a 3% de los nacimientos pero, representan un 17% del total de los recién nacidos vivos menores de 37 semanas de gestación y un 32% de los nacimientos menores de 32 semanas
- b. Antecedente de gestación múltiple. Aun que este factor de riesgo se ha descrito en numerosas ocasiones, su relación con un embarazo con producto único subsecuente un permanece incierta , y los datos actuales no son concluyentes.

3. Sangrado vaginal.

- a. La hemorragia decidual manifestada en sangrado tras vaginal ya sea en el primer y/o en el segundo trimestre se ha asociado a ambos TPPT y RPMPT.

- b. En el embarazo de la segunda mitad del embarazo esto se relaciona con placenta previa (PP) o desprendimiento de Placenta normalmente insertada (DPNNI).
4. Infección. La infección y la respuesta inflamatoria que esta puede desencadenar se reconocen como uno de los principales factores de riesgo que desencadenan un TPPT y que facilitan una RPMPT. Entre las más estudiadas se resumen en el cuadro 3.3.1

INFECCIONES Y RIESGO DE NACIMIENTO PRETERMINO

Vaginosis Bacteriana antes de las semanas 16	OR 7.55
N. gonorrea	OR 5.31
Bacteriuria asintomatica	OR 2.08
Chlamydia Trachomatis	
A las 24 semanas	OR 2.2
A las 28 semanas	OR 0.95
Trichomonas vaginalis	OR 1.3
U. Urealiticum	OR 1.0

Adaptado de: Klein, Gibs. Am J Obstet Gynecologist 2004; 190: 1490
OR Odds ratio. Todos con un intervalo de confianza de 95%

5. Factores genéticos.
- a. Existe un incremento de los NPT en las madres que fueron producto de un NPT, y de menor manera una relación en familiares de primer grado con el antecedente de TPPT y RPMPT.
- b. Se han implicado polimorfismos en los genes productores de IL-1, IL-6 y factor de Necrosis tumoral alfa Principalmente, otros incluidos son IL-8, TLR-4 y MLB.
6. Características demográfica
- a. La raza. Mayor incidencia en mujeres de raza negra.

- b. La edad. La incidencia de TPPT y RPMPT se asocia a los extremos de la edad reproductiva.
- c. Pobreza. En los países desarrollados como en los no desarrollados se ha encontrado una relación entre la pobreza y la falta de atención medica como factor predisponente para NPT.

7. Estilo de vida

- a. Actividad Física y Trabajo. Se ha reportado muchos mecanismos por los cuales la actividad física materna intensa pueden incrementar la incidencia de NPT, los cuales incluyen reducción de flujo uterino, elevación de las concentraciones de hormonas relacionadas al estrés, como la hormona liberadora de corticotropina, cortisol, catecolaminas, etc. Sin embargo la relación que existe entre la actividad física materna y el TPPT y RPMPT no se ha establecido de manera clara.
- b. Coito. La mayoría de los estudios no encuentran una relación entre el coito y el NPT.
- c. Dieta. Aunque existen estudios sobre la dieta materna y el NPT no existe un consenso entre las modificaciones de las dietas y los suplementos en relación al NPT.
- d. Peso. Se ha encontrado una relación entre el índice de masa corporal mayor a 30 antes del embarazo con un riesgo aumentado para los NPT. Además de su relación con complicaciones propias del periodo gestacional.
- e. Tabaquismo. La relación del consumo de cigarro y el embarazo se ha estudiado muy ampliamente y se encuentra un aumento en el riesgo, dosis dependiente, no solo para el NPT y RPMPT, si no además para la Placenta previa, la restricción en el crecimiento intrauterino y el DPPNI.

- f. Estrés. El estrés psicológico y la depresión se han relacionado con el desarrollo de TPPT por la activación del eje hipotálamo pituitaria adrenal, de manera prematura en el embarazo
8. Factores anatómicos.
- a. Cérvix anatómicamente corto. La Longitud cervical menor, medida vía ultrasonido, así como una puntuación en la prueba de Bishop elevada, se asocia de manera constante con PTPP.
 - b. Cirugía cervical. La afección anatómico funcional del cérvix se ha visto comprometida al exponerse a estos procedimientos, más en relación al número de procedimientos que se han llevado a cabo en la paciente, y al tiempo de espera entre la cirugía cervical y el embarazo; con el NPT en gestaciones ulteriores.
 - c. Malformaciones uterinas. Ya sean congénitas o adquiridas existe una estrecha relación entre las malformaciones uterinas y la incidencia de TPPT y RPMPT. Los más relacionados son: septum uterino, útero bicorne y adherencias intrauterinas.
9. Desordenes maternos crónicos.
- a. Está comprobada la relación de una hemoglobina menor a 9.5g/dl (anemia moderada) con el riesgo de NPT.
 - b. Infecciones crónicas. Más frecuentemente la enfermedad periodontal y la bacteriuria asintomática con otras infecciones del tracto genitourinario se han encontrado en relación con un riesgo aumentado para NPT.

10. Alteraciones fetales.

- a. Crecimiento intrauterino restringido. Asociado, tanto, a un riesgo aumentado de NPT ya espontaneo así como inducido.
- b. Malformaciones congénitas. Asociado, tanto, a un riesgo aumentado de NPT ya espontaneo así como inducido.
- c. Alteraciones cromosómicas. Asociado, tanto, a un riesgo aumentado de NPT ya espontaneo así como inducido.
- d. Feto hombre. Se ha comprobado que a causa de una respuesta inflamatoria más importante en este género, los fetos hombres tiene más riesgo a un nacimiento prematuro ante una infección materna.

Repercusiones del nacimiento pretérmino en el recién nacido y en el pronóstico perinatal.

El Nacimiento pretérmino (NPT) se asocia aproximadamente a un tercio de todas las causas de muerte en los infantes. Aproximadamente 17.9 % de los nacimientos que ocurren en México son producto de embarazos menores a 259 días de gestación, es decir que en nuestro país casi una quinta parte de los nacidos vivos son RNPT.

La importancia de este diagnóstico radica la importancia en que muchas patologías se ven asociadas con mayor frecuencia y severidad a estos recién nacidos de pretérmino. La distribución por frecuencia se enumeran en el cuadro 4.1

Complicaciones del NPT y las frecuencias de su aparición.

PATOLOGÍA	FRECUENCIA EN RNPT
Síndrome de Dificultad respiratoria	93%
Hemorragia interventricular	
Grado I y II	17 a 23%
Grado III y IV	7 a 9%
Enterocolitis necrotizante	11%
Sepsis neonatal	
Temprana	22%
Tardía	36%
Retinopatía de recline nacido	59%

Adaptado de: National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Síndrome de dificultad respiratoria.

Conjunto de entidades que se caracterizan por la presencia de una alteración en la mecánica pulmonar y/o el intercambio de gases en el pulmón del RNPT. De ellas las más frecuentes son:

Síndrome de adaptación pulmonar (SAP).

Se presenta en recién nacido de término o TNPT limítrofes principalmente; generalmente entre las 36 a 37 semanas de gestación. Presentando acrocianosis con una clasificación de Silverman Andersen no mayor de 3 y con elevación de la frecuencia respiratoria. Síntomas que disminuyen o desaparecen en pocas horas con la administración temporal de oxígeno. El cuadro remite entre 1 a 12 horas, así como la necesidad de oxígeno del RNPT.

Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN).

Durante el periodo fetal el pulmón contiene un volumen de líquido semejante a la capacidad residual funcional pulmonar, el cual representa de 20 a 30ml por kg de peso corporal, en el periodo prenatal, 2 a 3 días antes del nacimiento, se inicia el aclaramiento de líquido pulmonar. La taquipnea transitoria del recién nacido es el Resultado del edema

pulmonar transitorio, secundario a un retardo de aclaramiento de líquido pulmonar. Esto puede ocurrir tanto en RNPT como en recién nacido de término.

Enfermedad caracterizada por una frecuencia respiratoria de más de 60 respiraciones por minuto, poco después del nacimiento puede acompañarse de quejido respiratoria, aleteo nasal, tiros intercostales y cianosis. La enfermedad dura aproximadamente de 3 a 7 días, los factores de riesgo asociado a la TTRN incluyen: nacimiento por cesárea, sexo masculino, macrostomia, sedación materna, etc. Los hallazgos radiológicos característicos son: región hilar prominente, cardiomegalia mínima a moderada, abatimiento diafragmático e hiper aireación, imagen sugestiva de líquido en la cisura menor y en ocasiones en el espacio pleural.

Síndrome de dificultad respiratoria

La incidencia de la EMH, lleva una relación inversamente proporcional a la edad gestacional, ocasionada por la deficiencia de surfactante pulmonar, lo cual conduce a altas tensiones superficiales a nivel alveolar, edema e interferencia ulterior en el intercambio gaseoso. Este incremento de tensión superficial requiere presión de distensión mayor para lograr llenar de aire el alveolo.

Las manifestaciones clínicas de EMH comprenden:

- Taquipnea: el RN intenta compensar los volúmenes corrientes menores al aumentar la frecuencia respiratoria, presentado hasta 60 respiraciones por minuto.
- Aleteo nasal incrementa el área de sección transversal a nivel nasal para tratar de disminuir la resistencia de la vía aérea.
- Quejido espiratorio: llevado a cabo al espirar con la glotis parcialmente cerrada, con lo que aumenta la presión espiratoria alveolar, manteniéndolo con un grado de

distensión mayor y disminuir la cantidad de trabajo respiratorio para distender el alveolo en la inspiración.

- Retracción de la musculatura respiratoria accesoria, observándose como retracción de los músculos intercostales. Como un intento de aumentar la presión inspiratoria para distender el alveolo.
- Cianosis. Producto de la presencia de hemoglobina desoxigenada mayor a 5g/dl.

La EMH se clasifica radiológicamente en cuatro grados, de acuerdo a los hallazgos radiográficos del tórax.

GRADO	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Grado I	Granularidad pulmonar fina, broncograma aéreo confinado a los bordes de la silueta cardiotímica claramente definidos
Grado II	Pulmones ligeramente menos radiolucidos, broncogramas aéreos proyectados por encima de los bordes cardiotímicos.
Grado III	Las densidades se observan más confluyentes, broncogramas más extensos.
Grado IV	Completa opacificación pulmonar, ausencia de broncograma aéreo.

Adaptado de: Sweet D BevilacquaG Carnielli V, Greisen G. European consensus guidelines on management of neonatal respiratory distress syndrome. J. perinat Med 2007; 35: 175 -86.

RNPT con EMH requieren oxígeno suplementario, y en sus estados severos requiere una ventilación mecánica asistida para mantener un intercambio de gases a nivel alveolar suficiente para mantener la función metabólica en el recién nacido.

Hemorragia periventricular e intraventricular.

El cerebro prematuro es más susceptible tanto por factores intravasculares, como aumento de la presión venosa, alteraciones en la coagulación, falta de regulación de presión-volumen del vaso sanguíneo en el RNPT, por factores vasculares, pobre integridad vascular, vasos

subependimarios en involución y factores extravasculares como la complianza del cráneo así como pobre soporte vascular.

Aquellos factores que producen lesión endotelial tales como la acidosis y la hipoxemia, son factores predisponentes y facilitadores de la lesión. Agregados a los incrementos de la presión intra torácica, cambios de volumen circulante o en la osmolaridad sérica predisponen a hemorragia, sobre todo en un endotelio lesionado.

El estudio diagnóstico estándar de oro es el ultrasonido transfontanelar, el cual es un estudio de bajo costo y fácilmente accesible, requiriéndose estudios complementarios como la tomografía cerebral simple o resonancia magnética solo en casos seleccionados.

CLASIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA INTRA VENTRUCULAR SEGÚN PAPILE.

GRADO	EXTENSION	HIDROCEFALIA	PRONOSTICO
I	Matriz germinal	No	Bueno
II	Intraventricular	Raro	Bueno
III	Intraventricular con dilatación del sistema ventricular	55%	Secuelas neurológicas, Mortalidad 20%
IV	Intraventricular con extensión a parénquima cerebral	80%	Mortalidad del 50%

Adaptado de: Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978; 92:529-34.

SEPSIS EONATAL

Entendiendo por sepsis neonatal al síndrome de respuesta inflamatoria ocasionada por un agente infeccioso, el cual puede clasificarse como:

1. Sepsis neonatal temprana (SNTemp.) la cual presenta aparición de los síntomas del periodo del nacimiento a las 72 horas.

2. Sepsis neonatal tardía (SNTard.) la cual presenta aparición de los síntomas de las 72 horas de nacimiento en adelante.

En el cuadro siguiente se enumeran los criterios de respuesta inflamatoria sistémica, adaptada y modificada de Pediatric Critic care 2005.

VARIABLE	EDAD: 0 A 7 DIAS	EDAD: 8 A 30 DIAS
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	Mayor de 180 Menor de 100	Mayor de 180 Menor de 100
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	Mayor de 50	Mayor de 40
Leucocitos (cel/L)	Mas de 34 mil	Mas de 19 500 Menos de 5 000
Temperatura (grados centígrados)	Menos de 36 Mayor a 38.5	Menos de 36 Mayor a 38.5
Bandas (%)	Mayor a 10%	Mayor a 10%

Adaptada y modificada de PEDIATR Crit care Med 2005 (91)

El principal patógeno asociado tanto con la sepsis de inicio temprano como tardío reportado es el Estreptococo del Grupo B. pero la realidad es que una gran gama de patógenos pueden producir una sepsis en el recién nacido de pretérmino, y más en ellos, producir complicaciones severas como la encefalitis, endocarditis, etc.

Los patógenos responsables se enlistan en la siguiente tabla.

Especie de bacterias asiladas en la sepsis neonatal		
	Inicio temprano	Inicio tardío
Streptococcus grupo B	+++	+++
Escherichia coli	+++	++
Klebsiella spp	+	+
Enterobacter spp	+	+
Listeria monocitogenes	+	+
Otras Enterobacterias gram-negativas	+	+
Staphylococcus aureus	0	+
Gramn negativos No entéricos	+	+

+++ : comunmente asociado; ++ : frecuentemente asociado; + : ocasionalmente asociado; 0 : raramente asociado. * incluye Hemophilus influenzae y Neisseria meningitidis no tipificados.

Adaptado de: Edwards, MS, Baker, CJ. Bacterial infections in the neonate. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 3rd Edition, Long, SS, Pickering, LK, Prober, CG. Churchill Livingstone, Philadelphia 2008

Terapia de corticoides prenatales en el resultado perinatal.

La terapia con corticoides prenatales en el recién nacido, aunque inicialmente indicado como un madurador pulmonar. Ha mostrado su valía no solo a nivel pulmonar sino también a nivel de sistema nervioso central, intestinal, e inmunológico al disminuir las complicaciones relacionadas la prematuridad.

La secuencia de eventos por los cuales los cortico esteroides prenatales actúan a nivel de los neumocitos comprenden:

1. El glucocorticoide libre entra al neumocito y se une al receptor intracelular de glucocorticoide específico.
2. El complejo corticoide-receptor actúa uniéndose a los elementos de respuesta a glucocorticoide (GREs), localizados a lo largo del genoma.
3. Se produce un aumento en la transcripción de ciertos genes resultando en la producción de Acido ribonucleico mensajero (mRNA), que se traduce en producción de proteínas enzimáticas específicas.
4. Las proteínas producidas estimulan la síntesis de fosfolípidos, y diferenciación celular.

Adicionalmente los corticoides prenatales intervienen en la producción de proteínas transportadoras de surfactante y en la producción de antioxidantes a nivel de los neumocitos. Estos cambios en funcionamiento y diferenciación mejoran a nivel pulmonar

tanto la mecánica de la respiración en el recién nacido como el intercambio de gases a nivel alveolar.

El beneficio más significativo de la terapia de cortico esteroides prenatales, se encuentra en los RNPT que se obtienen entre 1 a 7 días después de la primera dosis del esquema,

Reducción de síndrome la enfermedad de la membrana hialina (EMH).

Este es el factor más estudiado en la terapia con corticoides prenatales, pues en un inicio fue para lo que se inició con esta terapia. En la actualidad y con las dosis que han sido reconocidas y recomendadas se alcanza una disminución en la incidencia de Síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.66 95% IC), y en la disminución de la incidencia en las situaciones moderadas y severas de la EMH (RR 0.55, 95%IC); resultando en una menor necesidad de soporte respiratorio.

Reducción en otras alteraciones propias del nacimiento pretérmino

Otras beneficios de los corticoides prenatales fueron observados de manera posteriores, en las revisión sistemáticas se encontró una reducción en el riesgo de hemorragia intra ventricular (HIV) y periventricular (RR 0.54, 95% IC), en la enterocolitis necrotizante (ECN) en los RNPT (RR0.46, IC 95%), en la mortalidad neonatal (MNN) en 18 estudio con 1675 RNPT (RR0.69, IC 95%).

Aunque se infiere que los beneficios en otros órganos es debido a un mejor funcionamiento pulmonar, varios estudios sugieren que el efecto de los corticoides estimulando la maduración vía la estimulación en el genoma para la síntesis de proteínas para una diferenciación anatómico funcional se lleva en numerosos tejidos de manera independiente.

La evolución de la terapia de corticoides prenatales.

En 1969 con estudio de Liggins sobre los efectos de los esteroides sobre el pulmón del feto de cordero, y seis años después, en 1975 donde el mismo reporta el mismo efecto observado los fetos humanos, se dio inicio al amplio estudio de los efectos de los esteroides prenatales y sus efectos, no solamente sobre el pulmón fetal, sino también la repercusión de estos en la reducción del riesgo de hemorragia peri ventricular, disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante, leucomalacia; lo cual culmina con la disminución de la morbilidad y mortalidad fetal de mayor importancia en los producto pre termino. Estudios posteriores encontraron que la terapia con corticoides prenatales no solo acelera la producción y liberación de surfactante pulmonar, sino que además, en la diferenciación de neumocitos tipo II, en la alveolización y el adelgazamiento de los capilares pulmonares, esto llevado a cabo en la fase alveolar del desarrollo pulmonar el cual inicia desde la semana 24 de gestación. Con lo que, teóricamente, la aplicación de esteroides prenatales acelerarían la última fase de desarrollo pulmonar fetal.

En el consenso de 1994 el National Insitute of Healt (NIH) publico la recomendación del uso de esteroides prenatales, la betametasona a razón 12mg. Cada 24 hora, la aplicación de dos dosis vía intra muscular con dosis de recuerdo. Proponiendo que el óptimo beneficio se obtenía a partir de las 34 horas de aplicado el esquema, con duración de 7 días posterior a este. Así como la utilización de Betametasona sobre la Dexametasona como medicamento de elección para la disminución morbilidad y mortalidad fetal. Con el uso subsecuente de la terapia de corticoides prenatal, se reportaron por diferentes autores repercusiones en los neonatos de las pacientes sometidas a estas terapias, de manera más importante la reducción en el peso de los neonatos que habían recibido múltiples dosis de coricoesteroides, prenatales así como una reducción de la circunferencia cefálica

(Mcnamara MF Bottoms SF. 1998), asociándose también un desarrollo psicomotor anormal en aquellos fetos expuestos a más de dos terapias de corticoesteroides prenatales (esplín MS, Fausett MB, 2000).

Por lo que en agosto de 2002 a NIH organizo una conferencia de consenso donde, tras la revisión la evidencia de reportaban los estudios al respecto, se llego a la conclusión que no existía evidencia suficiente de los riesgos y beneficios de la aplicación de terapias de corticoides prenatales repetida, para dar la recomendación de continuar con su uso; conclusiones que fueron reafirmadas en el 2002 por el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) con la publicación de “las recomendaciones del comité de la terapia de corticoesteroides prenatales para la maduración pulmonar”. Para el 2003 Wapner, et al. reporto un estudio clínico multicéntrico, randomizado doble ciego llevado a cabo en 18 unidades hospitalarias de la unión americana, donde concluye que los corticoides antenatales en dosis repetidas reducen significativamente la morbilidad neonatal específicamente aquellas patologías asociadas al nacimiento pretérmino, pero que no mejora el porvenir ni el pronostico neonatal; acompañándose con una disminución en el peso al nacimiento y de un incremento en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. La revisión de Cochrane completada en el 2007 reporta que la repetición en la terapia de corticoides prenatales reduce la ocurrencia y severidad de las enfermedades pulmonares neonatales y se asocia a una disminución en el riesgo de problemas serios en las primeras semanas de vida, mismos beneficios asociados a las alteraciones somatométricas, de mayor importancia el peso bajo para la edad gestacional así como una circunferencia cefálica menor a la esperada para la edad gestacional.

Elimian, et al llevo a cabo un estudio clínico controlado randomizado, Beta Code Trail para comparar la eficacia de los esteroides utilizados en la terapia prenatal, la dexametasona

con 6 mg. Cada 12 horas en cuatro dosis, contra la terapia con betametasona con 12 mg cada 24 horas dos dosis, el que hasta antes de esta fecha era ampliamente recomendado por sobre la dexametasona, ante la aparente asociación de esta con leucomalacia, y hemorragia intraventricular, donde reportaron que ambos manejos logran una reducción de manera equiparable en la morbilidad específica y la mortalidad en los infantes de pretérmino, por el contrario, el análisis arrojó una mayor asociación de la terapia con betametasona con la aparición de la hemorragia intraventricular y la leucomalacia paraventricular. Concluyendo que ambos regímenes eran seguros y apropiados para su aplicación antenatal, y encontraron que la dexametasona fue superior a la betametasona al reducir el riesgo de hemorragia intraventricular.

Más recientemente se ha enfocado el estudio al esquema de rescate de corticoides prenatales. Garite TJ, Kurtzman K en 2009 demostraron la eficacia de dar una nueva dosis de esteroides, a aquellos fetos que ya habían sido tratados con una terapia de esteroides antes de las 34 semanas, al reportar una disminución en la morbilidad fetal y un decremento en la severidad del síndrome de dificultad respiratoria, pero no la mortalidad de infante pretérmino, concluyendo la dosis de rescate debe de aplicarse a la mujer embarazada que alla sido tratada de manera inicial más de dos semanas previas a la dosis de rescate y en el que se sospeche que el nacimiento puede ser la siguiente semana posterior a la aplicación de la dosis rescate y previa a las 34 semanas de gestación.

McEvoy C, en el 2008 reporta el análisis del uso de dosis de rescate de corticoides contra placebo, donde se reporta una complianza respiratoria significativamente incrementada con respecto a aquellos que fueron manejo con placebo.

La guía de uso de corticosteroides antenatales para la maduración fetal ante natal (Miracle et al) concluye que ante la presencia de una ruptura de membranas debe ser administrado la terapia con corticosteroides entre las 24 y 32 semanas y aun que se incrementa el riesgo de infección fetal y materna los beneficios en el uso de los mismos superan los riesgos que estos conllevan, conclusión apoyada en la revisión del 2006 por Cochrane y el meta análisis de Harding et al en el 2001.

En la actualidad y tras las recomendación del NIH del 2000 y del ACOG del 2002 se aplican dosis de maduración pulmonar de manera muy temprana desde las semanas 24 a 30 semanas, algunas de estas pacientes candidatas a una dosis de refuerzo de así requerirse. Con lo que se espera una reducción de la morbilidad y mortalidad de los infantes pretérmino, que reciben la dosis de esteroides prenatales de rescate, es decir aquellos infantes pretérmino que reciben durante la fase alveolar del desarrollo del pulmón fetal dos ciclos de terapia de corticoesteroides prenatales.

JUSTIFICACIÓN

Comparar cuáles son los resultados perinatales al aplicar una doble esquema terapia de corticoides prenatales no consecutiva contra aquellos recién nacidos en que solo se aplica un solo esquema terapia de corticoides prenatales, y la relación que esto guarda en la reducción de la incidencia y severidad de las patologías asociadas al nacimiento pretérmino como los son la EMH, ECN y HIV. Sobre todo los RNPT expuestos a dexametasona, que por el precio, la presentación y la disponibilidad del mismo dentro del cuadro básico de medicamentos del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado; hace que en el Hospital General Tacuba del ISSSTE el medicamento indicado para la terapia de corticoesteroides prenatales. Se espera realizar una comparación entre los RNPT que recibieron dos ciclos e terapia de corticoides prenatales, con aquellos que recibieron solamente una valorando la incidencia y severidad de la EMH, HIV, ENC y necesidad de soporte respiratorio; En búsqueda de estrategias para lograr una reducción no solo de la mortalidad de los neonatos de pretérmino, y además alcanzar una disminución de la incidencia de las patologías propias de los neonatos pretérmino y la severidad de estas. Además de lograr una disminución en la necesidad de ventilación mecánica asistida reducción de los días hospitalización en la terapia intensiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La base para realizar este estudio es comparar el resultado perinatal, entendido como la incidencia de complicaciones propias del nacimiento pretérmino como la HIV, EMH, ECN, días de hospitalización en la Unidad de cuidados prenatales y la necesidad de Ventilación pulmonar asistida; entre los RNPT expuestos a un esquema de corticoides prenatales contra aquellos expuestos a dos esquemas de corticoides prenatales no consecutivos.

- *¿Es la mejor el resultado perinatal en los recién nacidos pretérmino expuestos a dos esquemas de corticoides prenatales comparados contra aquellos que recibieron solo un esquemas de corticoides prenatales?*

OBJETIVOS

GENERALES

Comparar el resultado perinatal en los recién nacido pretérmino (RNPT) nacidos en el Hospital General Tacuba del ISSSTE ; En el período comprendido del 1 de Enero del 2009 al 31 de Diciembre del 2010, que recibieron dos esquemas de corticoides prenatales no consecutivos contra aquellos que recibieron solo un esquema de corticoides prenatales.

ESPECIFICOS

- Comparar la repercusión del doble esquema de terapia de corticoides prenatales en la mortalidad los recién nacidos pre término, al realizar un análisis comparativo entre aquellos que recién nacidos que recibieron uno o dos ciclos de corticoides prenatales.
- Comparar el efecto del doble esquema de terapia de corticoides prenatales sobre la incidencia de la morbilidad en el RN pretérmino, así como la severidad de las mismas entre aquellos que recién nacidos que recibieron uno o dos ciclos de corticoides prenatales.
- Comparar el efecto del doble esquema de terapia de corticoides prenatales sobre el crecimiento en el feto, al realizar una análisis de la somatometría del recién nacido, respecto al peso, talla y circunferencia cefálica, con la normalidad para la edad gestacional, entre aquellos recién nacidos que recibieron uno o dos ciclos de corticoides prenatales.
- Comparar el efecto del doble esquema de terapia de corticoides prenatales sobre la necesidad de ventilación mecánica asistida y oxígeno suplementario entre aquellos que recién nacidos que recibieron uno o dos ciclos de corticoides prenatales.
- Comparar el efecto del doble esquema de terapia de corticoides prenatales sobre la estancia intrahospitalaria en el servicio de terapia intensiva neonatal que recién nacidos que recibieron uno o dos ciclos de corticoides prenatales.

BIOÉTICA

Al ser un estudio no experimental y de tipo observacional el análisis bioético no es requisito para dicha investigación.

Los datos obtenidos en el expediente clínico, en el Sistema de Información Médico-Financiero (**SIMEF**) y en los sistemas de control interno, bitácoras y reportes mensuales, de la Unidad de cuidados Intensivos neonatales (UCIN) y la Unidad de Toco Cirugía de Hospital General Tacuba; este estudios solo serán de uso estadístico sin alterar la confidencialidad de la paciente.

MATERIAL Y METODOS

GRUPOS DE ESTUDIO.

GRUPO PROBLEMA:

Recién nacidos de pretérmino nacidos en el Hospital General Tacuba del ISSSTE en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010, en los que se haya aplicado dos esquema de cuatro dosis de dexametasona de 6 mg cada 12 horas intramuscular, de manera no consecutiva.

GRUPO TESTIGO:

Recién nacidos de pretérmino nacidos en el Hospital General Tacuba del ISSSTE en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010, en los que solo se haya aplicado un esquema de cuatro dosis de dexamentasona de 6 mg cada 12 horas intramuscular

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Recién nacidos del Hospital General Tacuba que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales. En el periodo comprendido del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Nacidos en el área de Toco cirugía del Hospital General Tacuba del ISSSTE en el periodo comprendido del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

- Recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 36 semanas y 6 días de acuerdo a la fecha de última menstruación confiable.
- Recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 36 semanas y 6 días calculada por ultrasonidos obstétricos traspolados del primer trimestre en caso de no contar con una fecha de última menstruación confiable
- Recién nacidos con edad gestacional igual o menor a 36 semanas y 6 días calculadas por Capurro o Ballard en caso de no contar con una fecha de última menstruación confiable ultrasonido obstétrico del primer trimestre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Neonatos de madres tratadas con otro tipo de esteroides ajenos a los contemplados para el análisis.
- Neonatos con malformaciones fetales mayores diagnosticadas antes del nacimiento.
- Neonatos no nacidos en la Unidad tóco quirúrgica del Hospital general Tacuba.
- Neonatos con una edad gestacional igual o mayor a 37 semanas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Malformaciones congénitas mayores diagnosticadas posterior al nacimiento.

Cromosomopatías diagnosticadas posterior al nacimiento.

Alteraciones congénitas del metabolismo diagnosticadas en el recién nacido.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Se realizó un estudio comparativo observacional y retrospectivo entre los RNPT que recibieron un esquema de maduración pulmonar y aquellos que recibieron 2 esquemas de maduración pulmonar no consecutivos en el Durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre del 2010 en el cual se registraron un total de 1 537 nacidos vivos en el Hospital General Tacuba, del Instituto de seguridad social al servicio de los trabajadores del estado. De los cuales 120 de los nacimientos concluyeron en un nacimiento de pretérmino. Que de acuerdo a las recomendación ACOG, se les aplico un esquema de corticoides prenatales base de dexametasona 6 mg. Intramuscular cada 12 horas a razón de cuatro dosis, entre las 24 y 33 semanas con 6 días de gestación, al presentar riesgo para un NPT aumentados al encontrarse nosologías como:

- Amenaza de parto pretérmino, diagnosticada por la presencia de 6 a 8 contracciones uterinas en una hora, o 4 contracciones en 20 minutos, asociadas con modificaciones cervicales y/o determinación positiva a fibronectina fetal con Acutest.
- La presencia de ruptura prematura de membranas, diagnosticada con la presencia de liquido amniótico en el fornix vaginal posterior de la vagina bajo exploración con especulo estéril, cristalografía positiva o al encontrar un pH alcalino en el fluido del fornix vaginal posterior, o la sospecha de ruptura de membranas.
- Así como causas materna con la presencia de preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, o cualquier otro factor que indique la terminación del embarazo previo al término por indicación materna.
- De igual manera se aplico esquema de corticoides prenatales en embarazo complicación con restricción en crecimiento intra uterino, oligoamnios etc.

Se incluyeron en el análisis a los Recién nacidos con una edad gestacional de entre 24 y 36 semanas con 6 días al momento del nacimiento, que se dieron lugar en el hospital general Tacuba, en el Distrito Federal, a los que por el riesgo de nacimiento pretérmino se les aplicó un esquema de maduración pulmonar, y a aquellos que recibieron un segundo esquema de reforzamiento al encontrarse el primero en un periodo de tiempo mayor a 3 semanas.

Se excluyeron del análisis a aquellas pacientes con exposición a corticoides aparte de la dexametasona durante o previo a la resolución del embarazo. Se excluyeron del análisis a aquellos nacidos fuera del hospital general Tacuba, y a los recién nacidos que no recibieron esquemas de maduración prenatal. Se descartaron recién nacidas con malformaciones congénitas, o anormalidades cromosómicas.

Se recolectaron variables de edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, calificación de Apgar al minutos y a los 5 minutos, la necesidad de apoyo ventilatorio mecánico así como oxígeno suplementario y la duración en días del requerimiento de estos, el ingreso a la UCIN y los días de estancia en esta.

Otras variables como patologías materna asociadas al embarazo o la presencia de las mismas previo a este fueron analizadas como la hipertensión arterial crónica, diabetes; como otras propias de la gestación tales como diabetes gestacional, placenta previa, el antecedente de cesárea iterativa periodo inter genésico corto con Cesárea anterior, así como estados fetales anormales como el polihidramnios y oligohidramnios, restricción en el crecimiento intra uterino, baja reserva feto placentaria o compromiso agudo del bienestar fetal.

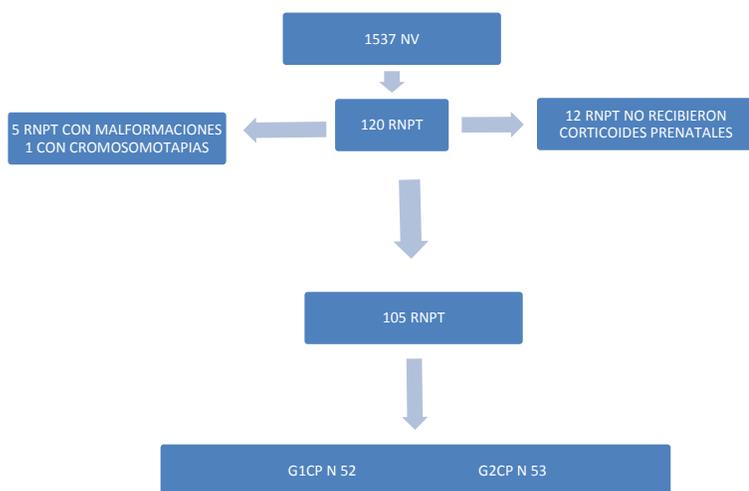
La relación con otras situaciones que indique la terminación inmediata del embarazo fueron analizadas como el desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, eclampsia, compromiso agudo del bienestar fetal.

Se estudiaron del periodo neonatal la presencia de complicaciones la hemorragia intraventricular (HIV) con ultrasonido transfontanelar con los criterios de Papila et al. Así como la presencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), taquipnea transitoria de recién nacido (TTRN), enfermedad de la membrana hialina (EMH), y su clasificación radiográfica, sepsis neonatal o la sospecha de esta que ameritara uso de antibióticos por un periodo igual o mayor de 10 días, enterocolitis necrotizante. Se analizó la necesidad de apoyo respiratorio a los RNPT, oxígeno en caso cefálico como fase I, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), fase III apoyo ventilatorio mecánico.

Las diferencias entre los grupos expuestos a uno y dos Esquemas de corticoides prenatales, fueron examinadas utilizando las pruebas de t de Student y chi cuadrada.

RESULTADOS

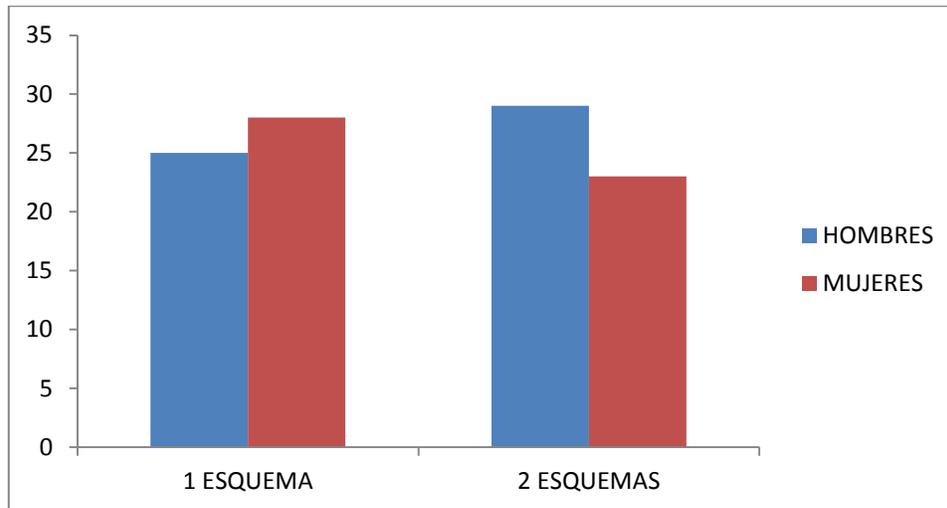
Se colectaron datos de 120 recién nacidos de pretérmino, que cumplieron criterios de inclusión, en el hospital general Tacuba, colectaron en dos grupos, aquellos que fueron expuestos a 2 esquemas de corticoides parentales (G2CP) y aquellos que solo fueron expuestos a 1 esquema de corticoides parentales (G1CP), se eliminaron del análisis a 15 recién nacidos, 5 por malformaciones congénitas, 1 cromosomopatía, 9 al no haber recibido ningún esquema de corticoides prenatales. Se estudiaron un total de 105 RNPT, 52 en G1CP y 53 en el G2CP.



FLUJOGRAMA 6.1

Para el G1CP se analizaron a 29 hombres (55.76%) y 23 mujeres (52.8%), el total del G1CP los cuales representaban un 49.13% del total de la muestra. Con una media de edad gestacional al nacimiento de 232.8 días, 33 semanas 2 días (28 a 36 semanas). Para el G2cp se analizaron 25 hombres (47.16%) y 28 mujeres (52.83%). El G2CP los cuales represento un 50.47 % del total de la muestra estudiada. Con una media de edad gestacional de 231.92 al nacimiento es decir 33 semanas 1 día (27 hasta 36 semanas).

DISTRIBUCION DE SEXO POR GRUPOS



Grafica 6.1 se expresa la distribución de sexo en cada grupo.

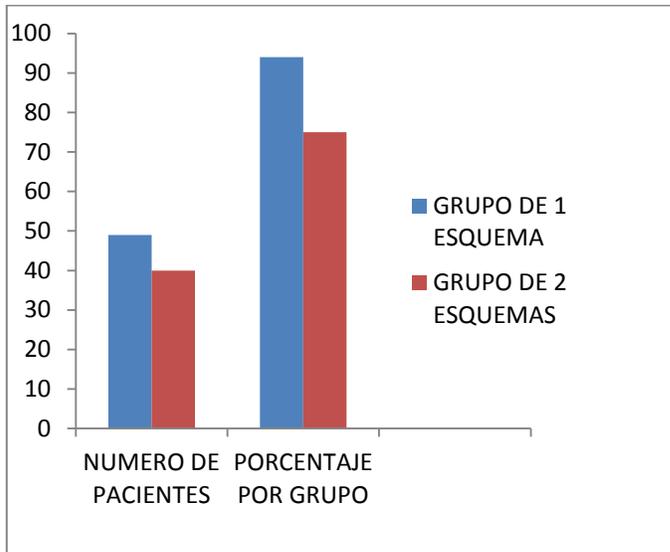
Se presentaron 5 muertes (9.61%) en el G1CP contra 2 (3.77%) muertes en G2CP, P=0.06.

Las causas y edad de las muertes se muestran en el cuadro.

GRUPO	EDAD GESTACIONAL	CAUSA DE LA MUERTE
G2CP	32s	Sepsis tardía / falla orgánica múltiple
G2CP	34s 4 d	Asfixia perinatal, miocardiopatía hipóxico isquémica
G1CP	34s	Hemorragia pulmonar masiva, miocardiopatía hipóxico isquémica asfixia prenatal
G1CP	33s	Hemorragia pulmonar masiva, miocardiopatía hipóxico isquémica asfixia prenatal
G1CP	31s 4 d	Hemorragia pulmonar masiva, miocardiopatía hipóxico isquémica asfixia prenatal
G1CP	29s	HIV grado III falla renal aguda
G1CP	28 s 1d	Choque séptico sepsis tardía

Ingresaron a la UCIN 49 (94.23%) recién nacidos del G1CP, y requirieron 40 (75.47%) recién nacidos del G2CP ser ingresados a la UCIN, P = 0.84.

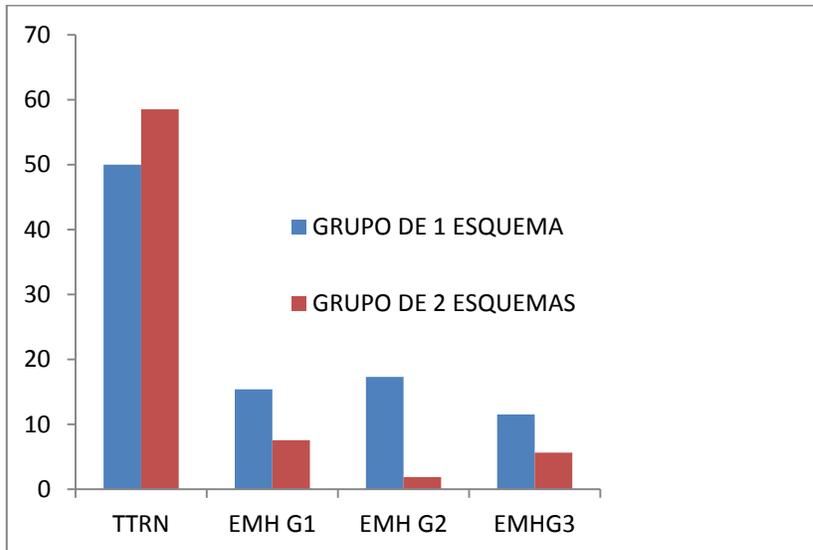
INGRESO A LA UCIN



Grafica 6.2 Ingresos a la UCIN por grupo, número de paciente que requirieron el ingreso a la UCIN y el porcentaje del total por grupo que se ingresó a la UCIN.

Se realizó diagnóstico de TTRN en 26 pacientes (50%) de los RNPT del grupo de G1CP contra 31 (58.49%) del G2CP, $P= 0.54$. Diagnosticando se EMH Grado I en 8 (15.38%) RNPT del G1CP contra 4 casos en el G2CP. Para el Grado II y Grado III de EMH se reportó una incidencia de 15 (28.8%) y 4 (7.54%) para el G1CP y G2CP respectivamente, riesgo relativo (RR) de 3.81, IC 95% $P=0.02$. Para los dos grupos se encontraron RNPT que no presentaron datos de dificultad respiratoria, 3 (5.7%) en G1CP y 13 (24.5%) en el G2CP RR, 4.3 IC 95% $P=0.03$

COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE EMH POR SEVERIDAD DE LA MISMA ENTRE LOS GRUPOS.



Grafica 6.3

Los hallazgos anteriores se vieron reflejados en la necesidad de ventilación mecánica asistida 18 (34.6%) de los pacientes del g1cp y en 5 (9.4%) de los pacientes del g2cp, RR 3.6 IC 95% p=0.03 acumulando un total de 88 y 33 días de ventilación mecánica, respectivamente para cada grupo. Se encontró que 46 (88.46%) del G1CP y 38 (71.69%) del G2CP, requirieron oxígeno suplementario por casco cefálico P= 0.8.

COMPARACION DE LAS FASES DE VENTILACION POR GRUPO

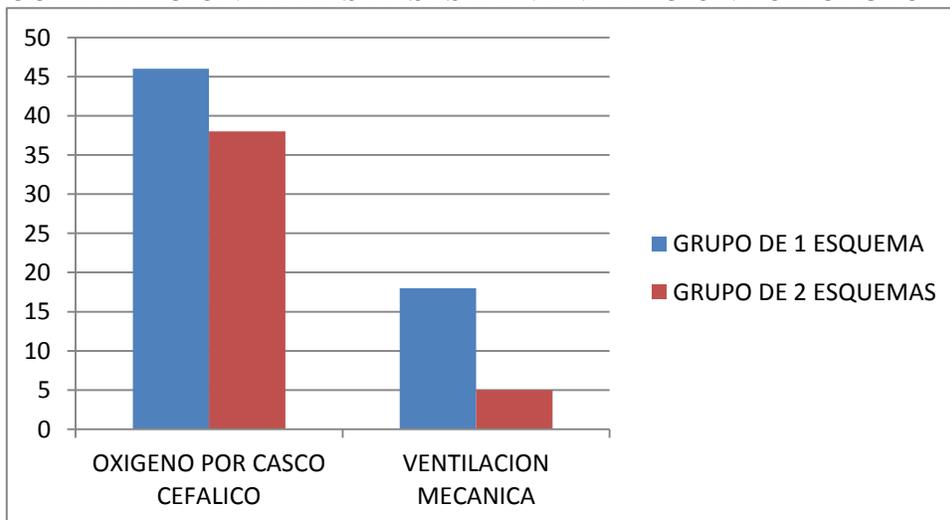


Grafico 6.3. Comparación de la necesidad de ventilación asistida entre los grupos.

La presencia de hemorragia intra ventricular fue para el G1CP fue de 5 (9.61%) para el grado I contra 4 (7.54%) de G2CP, $P= 0.8$, para el grado II se presentó una incidencia de 6 (11.5%) y de 1 (1.88%) respectivamente, en lo relativa a la HIV grado III el G1CP presento 4 (7.69%) casos, y para el G2CP 1(1.88%). La incidencia total de HIV fue de 15 (28.7%) para el G1CP contra 6 (11.1%). RR 2.59 IC 95%. $P= .03$.

INCIDENCIA DE LA HEMORRERIA INTRA VENTRICULAR

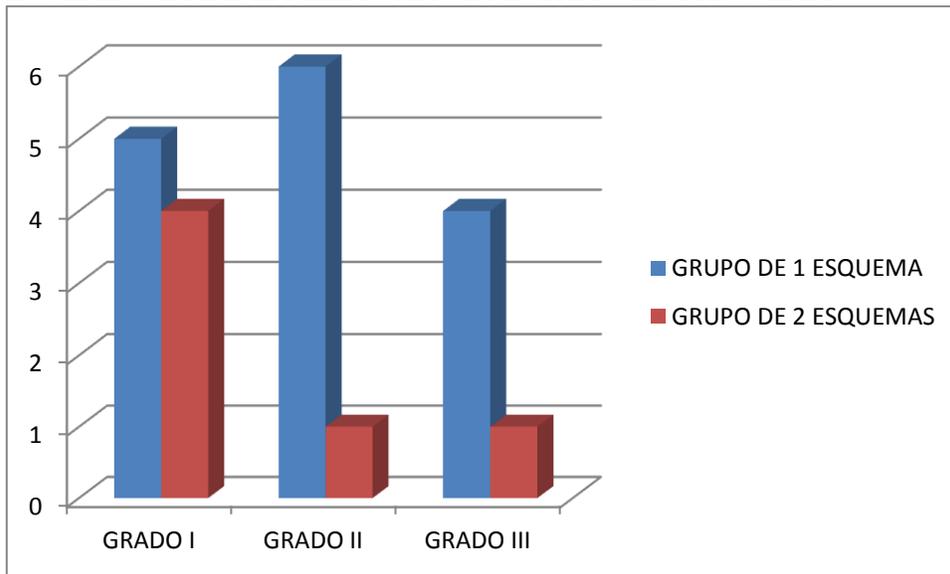


TABLA 6.4

Para la enterocolitis necrotizante se presentó solo en un paciente (1.92%) para el grupo G1CP, sin presentarse ningún caso para el G2CP. No se demostró diferencia estadística significativa.

Se presentaron dos casos de neumonía in útero, 1(1.92%) para el G1CP y 1 (1.84%) para el G2CP. Mientras que la sepsis tardía se encontró en 4 (7.69%) en el G1CP y en 3 (5.66%) para el G2CP. La sepsis temprana se presentó en 5 (.61%) RNPT del G1CP y en 2(5.66%) del G2CP. No se encontró diferencia significativa.

La presencia de un peso al nacimiento para la edad gestacional debajo del percentil se mostró muy parecido en ambos grupos 15 (28.84%) para el G1CP y de 15 (28.3%) para el

G2CP. Encontrándose 4 (7.69%) y 3 (5.66%) de recién nacidos con peso al nacimiento para la edad gestacional por encima del percentil 90 para el G1CP y G2CP respectivamente. Sin diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la talla esperada para la edad gestacional la se encontró a 7 (7.03%) y a 9 (17.3%) RNPT con una talla inferior al percentil 10 para el G1CP y G2CP respectivamente. y con una talla superior al percentil 90 para la edad gestacional a 5(9.6%) y a 6 (9.61%) del G1CP y G2CP respectivamente. Sin diferencia estadísticamente significativa.

El perímetro cefálico para la edad gestacional se presentó en el G1CP con 2 (3.84%) por debajo del percentil 10, y en 2 (3.08%) en el G2PC. Se encontraron 2(3.84%) y 2 (3.77%) de los RNPT con un perímetro cefálico para la edad gestacional al nacimiento superior al percentil 90. Sin diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

En el análisis como ya es ampliamente conocido la aplicación de un esquema de corticoides prenatales disminuye la morbilidad y mortalidad asociada al nacimiento pretérmino, la dexametasona se encuentra dentro de los dos medicamentos en que se han comprobado sus beneficios ampliamente junto con la betametasona, por sus bajos efectos inmunosupresores y mineral corticoide. En este estudio se puso de manifiesto que es infrecuente encontrar recién nacidos de pretérmino sin contar con por lo menos 1 esquema de maduración pulmonar y en el HG Tacuba con la evidencia expuesta por Garite et al en 2009, así como por Ring et al. En el 2007, es habitual el indicar un esquema de “reforzamiento” a las madres en que por alguna complicación materna o fetal se sospeche de que requerirá interrupción del embarazo via abdominal.

En el presente análisis no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de entre los grupos, necesidad de internamiento en una unidad de cuidados intensivos neonatales, incidencia de enterocolitis necrotizante. Tampoco se encontró diferencia entre el desarrollo de sepsis neonatal temprana o tardía entre los grupos, no hubo diferencia en la incidencia de peso, talla o perímetro cefálico para la edad gestacional en ninguno de los dos grupos, los casos que se presentaron fueron de los producto en los que ya se tenía el diagnóstico de restricción en el crecimiento intra uterino, razón por la cual se indicaron los esquemas de corticoides prenatales, correspondientes a segundas dosis o dosis únicas de acuerdo a cada caso.

Sin embargo si se encontró una diferencia entre un menor incidencia de HIV Grado II y III, así como de EMH grados II y III, a favor del grupo con dos esquemas de maduración

pulmonar. De igual manera encontramos una diferencia entre la necesidad de ventilación mecánica asistida (fase III de apoyo Respiratorio) a favor del grupo de las dos dosis de dexametasona.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la mortalidad y la morbilidad asociada con el NPT se ve modificada de manera significativa por el uso de la terapia de corticoides prenatales, y que podría existir una disminución en los casos mas severos de HIV y EMH, así como en una menor necesidad de requerir ventilación mecánica asistida aplicar un segundo esquema de corticoides prenatales a base de dexametasona para los embarazos que han recibido una dosis con 3 semanas o más de antelación, sin que como lo fue en nuestro caso, se deba asociar a una incidencia mayor de sepsis neonatal o un perímetro cefálico menor para la edad gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolaños AR, Gorbea CV. Visión general del nacimiento pretérmino. En: Ahued AJR. *Prematurez un enfoque perinatal*. México: 1.Textos Mexicanos; 2004, p. 1-8.
2. Fernandez-Carrocera LA, Curiel-León G. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. *Perinato Reprod Hum* 2005; 19; 133 – 140,
3. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. NIH Consensus Statement 1994; 12(2): 1-14.
4. Oxford C, Schatz M, De La Vega G, Abbasi S, Sehdev H, Ludmir J. Does the use of antenatal steroids prior to 24 weeks gestation improve neonatal outcome in infants born at the threshold of viability? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 195, Issue 6, Supplement 1, December 2006, Page S233.
5. Shanks, A, Gross Gilad, Shim T., Allsworth J, Moga C, Sadovsky Y, Bildirici I. Antenatal steroids for enhancement of fetal lung maturity after 34 weeks: Lung maturity and antenatal steroids (LUMAS) study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 199, Issue 6, Supplement 1, December 2008, Page S58.
6. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: Pragmatic
7. Randomized trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38547.416493 (published 22 August 2005).
8. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal Betamethasone Compared With Dexamethasone (Betacode Trial). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007. 110(1): 26-30.
9. Lee, BH, Stoll BJ, mcdonald SA, Higgins RD. Adverse Neonatal Outcomes Associated With Antenatal Dexamethasone Versus Antenatal Betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117:1503-1510.
10. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006764.DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub2.
11. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J. Perinat. Med* 2008. 36:191-196.
12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
13. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001. 184(2): 131-139.
14. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement 2000; 17(2): 1-10.
15. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No. 273. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871-873.
16. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3): 633-42.
17. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub2.

18. Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, et al. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:457.e1-457.e6.
19. Garite TJ, Kurtzman K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.e1-248.e9.
20. Mcevoy C, Schilling D, Segel S, Spitale, Wallen L, Bowling S, Durand M, Gravett M. Improved respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 199, Issue 6, Supplement 1, December 2008, Page S228.
21. Ogueh O, Khastgir G, Studd JW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Johnson MR. Antenatal corticosteroid therapy and the risk of osteoporosis. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 551-552.
22. Ogueh O, Khastgir G, Studd JW, King H, Johnson MR. Postpartum bone mineral density following antenatal dexamethasone therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 1093-1095.
23. Carroll MA, Vidaeff AC, Mele L, Wapner RJ, Mercer B, Peaceman AM, Sorokin Y, Dudley DJ, Spong CY, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B. Bone Metabolism in Pregnant Women Exposed to Single Compared With Multiple Courses of Corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2008. 111(6): 1352-1357.
24. National Institutes of Health. Report of the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes (NIH Publication No. 95-3784). Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Development; 1994 2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
25. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
26. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
27. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
28. Bar-Lev MR, Maayan-Metzger A, Matok I, Heyman Z, Sivan E, Kuint J. Short-term outcomes in low birth weight infants following antenatal exposure to betamethasone versus dexamethasone. *Obstet Gynecol* 2004;104:484-8.
29. Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
30. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials* 1982;3:345-53.
31. LeFlore JL, Salhab WA, Broyles RS, Engle WD. Association of antenatal and postnatal dexamethasone exposure with outcomes in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 2002;110:275-9.
32. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-10.
33. Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, Jenkins SL, Winter JA, Zhao XF, et al. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration of parturition in sheep. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:336-41.

34. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999; 58:363-8.
35. Ballard PL, Liggins GC. Glucocorticoid activity in cord serum: comparison of hydrocortisone and betamethasone regimens. *J Pediatr* 1982;101:468-70.
36. Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. *Pediatr Rev* 2000;1:E83-90.
37. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger P. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
38. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Members of the international consensus conference Panel: International paediatric Sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
39. Zupan P, Cerny M. Immature lung and acute lung injury. *Physiol Res* 2003; 52: 507-16.
40. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G. European consensus guidelines on management of neonatal respiratory distress syndrome. *J. perinat Med* 2007; 35: 175 -86.
41. Schulze A, Bancalari R. Proportional assist ventilation in infants. *Clinic Perinatol* 2001; 28(3): 2-17.
42. Fritz KI, Delivoria PM. Mechanism of injury to the newborn brain. *Clin Perinatol* 2006; 33: 573-91.
43. Ritsuko Pooh. Fetal central nervous system disease. Diagnosis and management. Parthenon publishing, 2003 p 23-65.