

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS						
	CARTA DE AUTORIZACIÓN						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 2

Neiva, 23/10/2017

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Alvis Peña Diego Julián Con C.C. No: 1075283293

Márquez Rivera Juan David , Con C.C. No: 1075276569

Sastoque Motta Jimmy Andrés , Con C.C. No: 1075245522

autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o Titulado Aplicación de corticoides prenatales en prematuros tardíos de 34 a 37 semanas con enfermedad de membrana hialina en el HUHMP periodo 2013 – 2015".Presentado y aprobado en el año 2017 como requisito para optar al título de Médico General.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE: ALVIS PEÑA DIEGO JULIAN

Firma:

EL AUTOR/ESTUDIANTE: MARQUEZ RIVERA JUAN DAVID

Firma:

EL AUTOR/ESTUDIANTE: SASTOQUE MOTTA JIMMY ANDRES

Firma:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Aplicación de corticoides prenatales en prematuros tardíos de 34 a 37 semanas con enfermedad de membrana hialina en el HUHMP periodo 2013 - 2015

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Alvis Peña	Diego Julián
Márquez Rivera	Juan David
Sastoque Motta	Jimmy Andrés Sastoque

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Astaiza Arias	Gilberto Mauricio
Fonseca Becerra	Carlos Eduardo

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Médico General

FACULTAD DE: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

CIUDAD: NEIVA AÑO DE PRESENTACIÓN: 2017 NÚMERO DE PÁGINAS: 59

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una **X**):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros X

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1. Recién nacido de bajo peso | Newborn low birth weight |
| 2. Síndrome de dificultad respiratoria | Respiratory distress syndrome |
| 3. Enfermedad de membrana hialina | Hyaline membrane disease |
| 4. Corticoide antenatal | Antenatal corticosteroids |
| 5. Factores de riesgo | Risk factors |

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	3 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La enfermedad de membrana hialina en la población infantil y más en los neonatos pretérminos tanto tardíos como tempranos, sigue siendo un problema grave y frecuente por su incidencia, alta mortalidad y diversas secuelas cardiorrespiratorias. En los últimos años, se han observado cambios significativos en la epidemiología de la enfermedad, debido a la introducción de nuevos medicamentos y métodos diagnósticos tempranos tanto antenatales como perinatales, y diversas recomendaciones oficiales para unos adecuados controles prenatales, los cuales llevarán a reducir los riesgos asociados a la aparición de esta enfermedad.

En el estudio realizado en el periodo 2013-2015 en los pacientes del servicio unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, con edad gestacional de prematuro tardío correspondiente a 34 a 37 semanas de gestación; se describirán los factores personales maternos y patológicos relacionados con la patología a estudiar, además de esto la utilidad y eficacia de los corticoesteroides sobre la aparición de complicaciones neonatales por la enfermedad, el alta hospitalaria y la recuperación de la función respiratoria de los pacientes; basados en los datos consignados en las historias clínicas tales como género, edad gestacional, resultados de los test aplicados al paciente como radiografías para estadificar el grado de enfermedad y de dificultad respiratoria.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Hyaline membrane disease in children and in both late preterm infants as early remains a serious and common problem for its incidence, high mortality and various cardiac sequelae. In recent years, there have been significant changes in the epidemiology of the disease, due to the introduction of new drugs and methods for early diagnosis both prenatal and perinatal, and various official recommendations for adequate prenatal visits, which take to reduce risks associated with the onset of the disease.

In the study conducted in the period 2013-2015 in patients in the unit neonatal intensive care service at the University Hospital of Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, with late preterm gestational age corresponding to 34 to 37 weeks gestation; maternal and pathological personal factors related pathology, besides this study the usefulness and effectiveness of

Vigilada mieducación



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

corticosteroids on the occurrence of neonatal disease complications, hospital discharge and recovery of the respiratory function of the patients are described; based on the information contained in the medical records such as gender, gestational age, test results and X-rays applied to the patient to stage the degree of illness and respiratory distress

APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre Jurado: GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS.

Firma:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

APLICACION DE CORTICOIDES PRENATALES EN LAS COMPLICACIONES Y
MORTALIDAD DE PREMATUROS TARDIOS DE 34 A 37 SEMANAS CON
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA EN EL HUHMP PERIODO 2013-2015

DIEGO JULIAN ALVIS PEÑA
JIMMY ANDRES SASTOQUE MOTTA
JUAN DAVID MARQUEZ RIVERA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE PREGRADO DE MEDICINA
NEIVA-HUILA
2017

APLICACION DE CORTICOIDES PRENATALES EN LAS COMPLICACIONES Y
MORTALIDAD DE PREMATUROS TARDIOS DE 34 A 37 SEMANAS CON
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA EN EL HUHMP PERIODO 2013-2015

DIEGO JULIAN ALVIS PEÑA
JIMMY ANDRES SASTOQUE MOTTA
JUAN DAVID MARQUEZ RIVERA

Trabajo de Grado para obtener el título de MEDICO GENERAL

Asesores:

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS
Médico general
Especialista en epidemiología.
Magister en educación y desarrollo comunitario
Doctorado Inter facultades de Salud Pública.

CARLOS EDUARDO FONSECA BECERRA
Médico Pediatra.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE PREGRADO DE MEDICINA
NEIVA-HUILA
2017

Nota de Aceptación

EL PRESENTE PROYECTO FUE
EXPUESTO Y APROBADO POR JURADO
CALIFICADOR



Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Neiva, 23 de octubre 2017

AGRADECIMIENTO

A todas las personas que pusieron su empeño para que este trabajo hoy vea la luz, con especial deferencia al Dr. Gilberto Astaiza y al Dr. Carlos Fonseca, tutores que ayudaron de forma majestuosa, quien con generosidad y mucha sabiduría nos orientaron de forma teórica y metodológicamente de manera correcta, además de otorgarnos la ayuda necesaria en momentos en que el cansancio parecía haber ganado la batalla.

Juan David
Diego Julián
Jimmy Andrés

CONTENIDO

	pág.
RESUMEN	11
INTRODUCCION	15
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	17
2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION	18
3. JUSTIFICACION	17
4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	28
4.1. OBJETIVO GENERAL:	28
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:	28
5. MARCO TEORICO	29
5.1. ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA.	29
5.2. FISIOPATOLOGIA.	29
5.2.1. FACTORES PRENATALES	30
5.3. CLINICA.	31
5.4. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO	32

5.4.1.	Grados del síndrome de dificultad respiratorio	32
5.5.	EFFECTOS DE CORTICOIDES EN LA MADURACION PULMONAR.	33
5.5.1.	Efectos de los corticoides en el pulmón	33
5.6.	ADMINISTRACION DURANTE EL EMBARAZO.	36
6.	HIPOTESIS	38
7.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	39
8.	DISEÑO METODOLOGICO	43
8.1.	TIPO ESTUDIO.	43
8.2.	UBICACIÓN DEL ESTUDIO.	43
8.3.	POBLACIÓN	43
8.4.	MUESTRA Y MUESTREO	44
8.5.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	44
8.6.	TÈCNICAS	45
8.7.	PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	45
8.8.	INSTRUMENTOS.	46
8.9.	PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.	46

8.10.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	47
9.	ANALISIS DE RESULTADOS	48
10.	DISCUSION.	56
11.	CONCLUSIONES	61
12.	RECOMENDACIONES	63
	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	64
	ANEXOS	71

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Distribucion por edad gestacional.	50
Tabla 2. Distribución por sexo.	50
Tabla 3. Distribución por factor de riesgo prenatal.	51
Tabla 4. Distribución por el peso al nacer.	52
Tabla 5. Distribución según el test de apgar	52
Tabla 6. Distribución según el test de silverman	53
Tabla 7. Distribución según los dias de hospitalización.	53
Tabla 8. Distribución de complicaciones de la emh	54
Tabla 9. Distribución de la mortalidad de la emh	54
Tabla 10. Puntuación de apgar vs grado emh.	54
Tabla 11. Administración de corticoesteroides vs emh	55
Tabla 12. Dias de hospitalización vs administracion de corticoesteroides.	56

LISTA DE GRAFICAS

pág.

Grafica 1. Complicaciones ocurridas durante uso de corticoesteroides con mortalidad asociada.

55

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo a. Acta de aprobación	72

RESUMEN

La enfermedad de membrana hialina en la población infantil y más en los neonatos pretérminos tanto tardíos como tempranos, sigue siendo un problema grave y frecuente por su incidencia, alta mortalidad y diversas secuelas cardiorrespiratorias. En los últimos años, se han observado cambios significativos en la epidemiología de la enfermedad, debido a la introducción de nuevos medicamentos y métodos diagnósticos tempranos tanto antenatales como perinatales, y diversas recomendaciones oficiales para unos adecuados controles prenatales, los cuales llevarán a reducir los riesgos asociados a la aparición de esta enfermedad. En el estudio realizado en el periodo 2013-2015 en los pacientes del servicio unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, con edad gestacional de prematuro tardío correspondiente a 34 a 37 semanas de gestación; se describirán los factores personales maternos y patológicos relacionados con la patología a estudiar, además de esto la utilidad y eficacia de los corticoesteroides sobre la aparición de complicaciones neonatales por la enfermedad, el alta hospitalaria y la recuperación de la función respiratoria de los pacientes; basados en los datos consignados en las historias clínicas tales como género, edad gestacional, resultados de los test aplicados al paciente como radiografías para estadificar el grado de enfermedad y de dificultad respiratoria.

OBJETIVO: Determinar los factores prenatales y el resultado del uso de corticoides antenatales en las complicaciones y mortalidad en prematuros tardíos (> 34 semanas) con EMH en el HUHMP 2013 al 2015.

MATERIALES Y METODOS: Es un estudio epidemiológico de tipo retrospectivo de carácter observacional – descriptivo y de corte transversal.

La investigación se realizó en el servicio de pediatría del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. La población fue el conjunto de pacientes pre términos nacidos vivos o muertos con diagnóstico definitivo de enfermedad de membrana hialina y con utilización de corticos esteroides prenatales en el periodo de 2013 a 2015.

RESULTADOS: La enfermedad de membrana hialina o síndrome de distrés respiratorio es una entidad que se presenta mayormente entre los pacientes prematuros con una edad gestacional menor a 34 semanas, en nuestro estudio se investigó la presentación y aplicación de Corticoesteroides en mayores de 34 semanas para prevenir esta entidad potencialmente mortal y con alta incidencia de mortalidad. se encontró con mayor frecuencia la presencia de esta patología en el

género masculino con un 57,6% y como en aquellos neonatos con una edad gestacional de 35 semanas, correspondiendo a la literatura mundial basada en la evidencia científica, un factor de riesgo importante que puede predecir la presencia de esta patología es la infección materna principalmente las infecciones urinarias; se halló una importante relación del uso de corticoesteroides antenatales con menor estancia hospitalaria, complicaciones y resolución clínica diferenciándose esto de acuerdo a los grados de enfermedad de membrana hialina. Los resultados completos se presentan a continuación en forma de porcentajes en base a las 99 historias clínicas analizadas.

CONCLUSION: En la investigación realizada referente a mortalidad en los pacientes prematuros tardíos, se encontró 7 fallecimientos, de 99 pacientes vistos, para un porcentaje de 7,07 %. La morbilidad especialmente respiratoria, de los pre términos tardíos de nuestro medio (HUHMP), es significativamente inferior en los que recibieron corticoides prenatales versus los que no recibieron, sin efectos adversos a corto plazo, evidenciándose la maduración, desarrollo y mejoría del sistema pulmonar. Se encontró que el uso de administración de dosis única contra la administración de dosis múltiple es similar tanto en eficacia como efectividad en el uso de la EMH, siendo estadísticamente significativos; provocando una mejoría clínica en la EMH aumentando la maduración y desarrollo pulmonar.

PALABRAS CLAVE: Recién nacido de bajo peso, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de membrana hialina, corticoide antenatal, morbimortalidad, factores de riesgo.

ABSTRACT

Hyaline membrane disease in children and in both late preterm infants as early remains a serious and common problem for its incidence, high mortality and various cardiac sequelae. In recent years, there have been significant changes in the epidemiology of the disease, due to the introduction of new drugs and methods for early diagnosis both prenatal and perinatal, and various official recommendations for adequate prenatal visits, which take to reduce risks associated with the onset of the disease.

In the study conducted in the period 2013-2015 in patients in the unit neonatal intensive care service at the University Hospital of Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, with late preterm gestational age corresponding to 34 to 37 weeks gestation; maternal and pathological personal factors related pathology, besides this study the usefulness and effectiveness of corticosteroids on the occurrence of neonatal disease complications, hospital discharge and recovery of the respiratory function of the patients are described; based on the information contained in the medical records such as gender, gestational age, test results and X-rays applied to the patient to stage the degree of illness and respiratory distress.

OBJECTIVE: Prenatal factors and determine the result of the use of antenatal corticosteroids in complications and mortality in late preterm (> 34 weeks) with EMH in HUHMP 2013 to 2015.

MATERIALS AND METHODS: It is a retrospective epidemiological study of observational - descriptive and cross-sectional.

The research was conducted in the pediatric ward of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo city of Neiva. The population was the set of preterm born alive or dead patients with definite diagnosis of hyaline membrane disease and prenatal use of corticosteroids in the period 2013-2015.

RESULTS: The hyaline membrane disease or respiratory distress syndrome is a condition that occurs mostly among preterm infants with a gestational age less than 34 week in our study the presentation and implementation of corticosteroids in patients over 34 weeks was investigated to prevent this threatening and high incidence of mortality entity. was found more frequently the presence of this pathology in the male gender with 57.6% and as in those infants with a gestational age of 35 weeks, corresponding to the world literature based on scientific evidence, an important risk factor risk you can predict the presence of this disease

is mainly maternal infection urinary tract infections; an important relationship antenatal corticosteroids use with shorter hospital stay, complications and clinical resolution was found that according to differing degrees of hyaline membrane disease. The full results are presented below as percentages based on the 99 analyzed medical records.

CONCLUSION: In research conducted concerning mortality in late preterm patients, 7 deaths, 99 patients seen, for a percentage of 7.07%. La respiratory morbidity especially, of late preterm of our environment (HUHMP) is found significantly lower in those who received antenatal corticosteroids versus those who received no adverse short-term effects, showing maturation, development and improvement of the pulmonary system. it was found that the use of single-dose administration against multiple dose administration is Similarly both efficiency and effectiveness in the use of the EMH, being statistically significant, causing a clinical improvement in EMH increasing maturation and lung development.

KEYWORDS: newborn low birth weight, respiratory distress syndrome, hyaline membrane disease, antenatal corticosteroids, morbidity and mortality risk factors.

INTRODUCCION

Desde 1972, la Organización Mundial de la salud definió el término parto pretérmino (PP) como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días, desde la fecha de la última menstruación. Sin dudas, la prematuridad constituye uno de los más importantes retos de la medicina moderna, si se tiene en cuenta su alta incidencia por año, donde se esperan 14 millones de nacimientos pretérmino, considerados por algunos expertos como una verdadera epidemia.

La relevancia clínica de este problema está dada por ser una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo. En este grupo de nacimientos aparece 68 % de la mortalidad fetal, 70 % de la mortalidad neonatal precoz y 69 % de la mortalidad perinatal.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), anteriormente llamado enfermedad de las membranas hialinas, es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pre término (RNP). La inmadurez del pulmón del pre término no es solamente bioquímica, déficit de surfactante pulmonar, sino también morfológica y funcional, ya que el desarrollo pulmonar aún no se ha completado en estos niños inmaduros. El pulmón con déficit de surfactante es incapaz de mantener una aireación y un intercambio gaseoso adecuados. Los síntomas comienzan al poco de nacer, con dificultad respiratoria debida a las alteraciones de la función mecánica del pulmón y cianosis secundaria por anomalías del intercambio gaseoso. La dificultad respiratoria que lo caracteriza progresa durante las primeras horas de vida, alcanzando su máxima intensidad a las 24 - 48 horas de vida y, en los casos no complicados, comienza a mejorar a partir del tercer día de vida. La incidencia y la gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, siendo del 50% entre las 26 y 28 semanas. La incidencia es mayor en varones, en los nacidos por cesárea y segundos gemelos. También se puede presentar en niños de mayor edad gestacional nacidos de madres diabéticas con mal control metabólico y en los que han sufrido asfixia perinatal, otros problemas intra parto o durante el periodo postnatal inmediato.

El uso antenatal de corticoides tiene, además, efectos favorables sobre muchos sistemas fetales, y mejora la función cardiovascular y renal, lo cual prepara mejor al feto para enfrentarse a todas las complicaciones asociadas con la prematuras, como son la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y la muerte. Basado en estas investigaciones

el National Institutes of Health (NIH) estableció en una reunión de consenso precedida por un grupo de expertos, las recomendaciones sobre el uso de corticoides antenatal para inducir la maduración pulmonar fetal.

Esta investigación, realizada en el servicio de unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, busca determinar la efectividad del uso antenatal –aplicada la terapia durante el embarazo- de corticoides, además de esto, el uso de estos mismos fármacos sobre los neonatos que presenten prematuras con una edad gestacional de menos de 34 semanas los cuales, se han diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de la membrana hialina, analizando la sobrevida ante la aplicación de esta terapia y la mortalidad presentada de los mismos durante el tratamiento, ya que la literatura estudiada, analizada y plasmada en este trabajo nos indican que la adecuada terapia corticoesteroide sobre los neonatos con edad gestacional mayor de 34 semanas diagnosticados con esta patología, tiene una gran eficacia en la mejoría de su cuadro de dificultad respiratoria, en prevenir en gran medida algunas de las complicaciones de las cuales poseen alta mortalidad para estos pacientes y dando mejores condiciones de vida para su desarrollo óptimo pediátrico, pero falta estudios que demuestren esta misma eficacia en los pacientes prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, por lo tanto realizamos este proyecto en conjunto al servicio de Unidad de cuidado intensivo neonatal, recogiendo las fichas de registros médicos y certificados de defunción; encontrándonos que el uso de corticoides en este grupo de pacientes genera un impacto importante en la clínica de la enfermedad y de su morbo-mortalidad, cabe destacar la importancia de este estudio, ya que siendo el primero que se realiza con esta población en particular, estaremos produciendo un alto conocimiento en el uso terapéutico de estos fármacos generando un camino hacia el manejo sea conservador y de sus morbilidades subyacentes, o de lo contrario una terapia farmacológica que lleve al objetivo primordial en esta específica pero especial población: la mejoría de su salud y su desarrollo en los adecuados cánones de crecimiento y desarrollo.

1. JUSTIFICACION

Son múltiples los estímulos fisiológicos y las condiciones que ejercen alguna influencia sobre la maduración pulmonar del feto, durante el tiempo de embarazo. Por medio de diferentes trabajos de investigación al nivel mundial se ha descubierto cuales estímulos estaban presentes y cuales estímulos de manera exógena favorecía la maduración pulmonar, entre estas la administración antenatal de corticoides es la intervención más estudiada y la que ha demostrado tener más beneficios al neonato.

Conociendo la eficacia y efectividad que ha presentado el uso de corticoides antenatales en los pacientes gestantes menores de 34 semanas, en madres con amenaza de parto pre término; el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo implemento el uso de este medicamento en el manejo clínico de la enfermedad de membrana hialina. Pero no existen datos, estudios e información bien sea de carácter primario o secundario que muestren si el uso de corticoides en pacientes gestantes 34-37 semanas presenta un pronóstico favorable y una disminución en la morbo-mortalidad en estos pacientes.

Por lo tanto, esta investigación busca identificar si el uso de corticoides en pacientes gestantes de > 34 semanas con síndrome de enfermedad de membrana hialina presenta un mejor pronóstico, y en caso de encontrarlo implementar esta actividad para el manejo de esta patología en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y sus alrededores, disminuyendo el impacto de la enfermedad y las complicaciones asociadas que esta produce.

Teniendo en cuenta lo anterior las razones por las que se realizó el estudio es para generar conocimiento de la epidemiología en pediatría en el área de neonatología, generando información que permita el desarrollo de nuevas estrategias de intervención, reconocimiento por parte del personal institucional, reconocimiento de los principales riesgos de las lesiones y/o complicaciones de la EMH o aplicación de corticoesteroides y de los pacientes los potenciales beneficiarios para la maduración y desarrollo del sistema pulmonar. Además de la generación de publicaciones científicas como producto o resultado esperado, en el cual la comunidad científica es el potencial beneficiario; y donde se implementarán folletos de información donde se les dará a entender los beneficios y efectos de la aplicación prenatal de corticoesteroides para la comunidad en general; por último, la participación en congresos como ponentes de la información generada.

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante es la principal patología respiratoria entre los recién nacidos; ocupa un papel preponderante por su alta morbimortalidad. A pesar de los grandes avances tanto en el conocimiento de su fisiopatología, como en el tratamiento actual, y el notable avance de la tecnología sobre todo en los respiradores para el apoyo de la ventilación mecánica, dicho síndrome continúa siendo una de las primeras causas de ingreso a las unidades de terapia intensiva neonatal a nivel mundial.

Ha recibido diversos nombres a través del tiempo siendo los más comúnmente reportados, “síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática”, “síndrome de hipoperfusión pulmonar” y “síndrome de micro atelectasias múltiples”. El término de síndrome de dificultad respiratoria tipo I, se otorgó por las alteraciones radiológicas presentadas en esta patología, el Doctor Swis-chuk reportaba en las radiografías de esta patología pequeñas burbujas de tipo esférico de 1 a 1.5 milímetros de diámetro a las cuales denominó burbujas tipo I, en otras patologías encontró a nivel radiográfico burbujas de mayor tamaño a las que denominó burbujas tipo II y otras de tamaño mucho mayor (quísticas) las denominó tipo III.

En 1925 Johnson y Meyer, describieron hallazgos histológicos en 8 neonatos que murieron por insuficiencia respiratoria, más tarde llamada síndrome de distrés respiratorio idiopático del prematuro. Esta entidad se asocia con un déficit de surfactante, sustancia tensoactiva segregada por los neumocitos tipo II y que se halla relacionada directamente con el origen de la enfermedad. La presencia de cantidades adecuadas de material tensoactivo para revestir los espacios aéreos es uno de los prerrequisitos para la adaptación pulmonar neonatal; este material es capaz de mantener la estabilidad alveolar con presiones bajas, de manera que no se produzca el colapso alveolar al final de la espiración¹.

En 1959, Avery y Mead informaron que la dificultad respiratoria en los recién nacidos pretérmino era causada por una disminución de las funciones tensoactivas en sus pulmones. Luego se descubrió que esta deficiencia tensoactiva se debía a la deficiencia de una sustancia que se denominó surfactante. Este hallazgo inició la búsqueda, en nuestra época moderna de como poder restituir esta sustancia tensoactiva y así de poder corregir esta patología, desde 1989 se contó con surfactante exógeno (en Estados Unidos de Norteamérica y Canadá) y en la actualidad está probado y en uso en más de 45 países.

El término más aceptado actualmente es el de síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, ya que define sus principales características fisiopatológicas como la congestión difusa pulmonar, notoria disminución de la distensibilidad pulmonar y la presencia de tejido necrótico y membranas de aspecto hialino en bronquiolos y alvéolos.

La incidencia exacta de esta patología es difícil de precisar, debido a la dificultad para diferenciarla de otros cuadros cuya sintomatología es similar y que también producen problema respiratorio grave en el recién nacido prematuro. No obstante la incidencia aumenta marcadamente en recién nacidos prematuros por debajo de las 30 semanas de gestación, (50 a 60%) ; y mayores de 35-37 semanas de gestación la incidencia es de menos del 10% estas cifras reportadas ya desde hace varios años atrás por Usher en 1971, las tendencias actuales reportan incidencia de 60 a 80% en los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación, un 15 a 30% de los de 32 a 36 semanas de gestación y solo 5% de los que tienen 37 semanas o más de gestación. Todo esto continúa corroborando el estudio hecho por Thompson en 1992 que establece que entre más prematuro es el recién nacido, mayor es la probabilidad de presentar esta patología.

La frecuencia también aumenta cuando son hijos de madre diabética (de evolución corta la diabetes materna) en asfixia peri natal, y algunos casos en que, por error en la determinación de edad gestacional, se realiza operación cesárea antes de lo debido.

Aunque también está demostrado que diversas condiciones maternas y/o fetales pueden influir en la maduración bioquímica del pulmón y variar la incidencia de esta enfermedad; como por ejemplo la ruptura prematura de membranas amnióticas , el sufrimiento fetal crónico (madres con hipertensión arterial crónica, diabetes crónica, consumo de drogas, etc.) también las infecciones intrauterinas, el manejo con esteroides prenatales, hormonas tiroideas, o beta-simpático-miméticos y se ha mostrado que todas estas situaciones disminuyen la incidencia de esta patología. En ocasiones la coexistencia de varios de estos factores modifica en mayor proporción la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, pero esto no modifica en muchas ocasiones la necesidad de ingreso a unidad de terapia intensiva neonatal debido a múltiples compromisos por patologías asociadas.

Más de 20 años han transcurrido desde la publicación de Liggins y Howie² en 1972 sobre el uso antenatal de corticoides para prevenir el síndrome de distrés respiratorio (SDR) y la muerte en prematuros.

Después de varios años de estudio fisicoquímico, fisiológico y farmacológico en animales, se ensayó en 1980 en prematuros humanos con síndrome de distrés respiratorio (SDR) un surfactante exógeno (bovino) por Fujiwara y otros investigadores en Japón con buenos resultados. Desde entonces hasta la fecha se han empleado en el mundo diversos surfactantes naturales o artificiales en miles de prematuros con el SDR, y se ha comprobado su eficacia².

En 1994 un meta análisis efectuado por Crowley³ investigó un total de 15 estudios clínicos aleatorios sobre 3 500 mujeres y de este estudio se deduce que la terapia antenatal con corticoides reduce la incidencia de membrana hialina en el 50 %. Pero fue en 1998 O. Ogueh⁴, mediante un estudio longitudinal pretendía encontrar posibles efectos sobre la concentración de hormonas placentaria por el tratamiento con dexametasona prenatal puesto que es una práctica común para inducir maduración pulmonar. Donde no encontraron diferencia en la concentración de la hormona placentaria en tres puntos de tiempo diferentes.

En el 2001 la universidad de la Rioja en España realizó un estudio abierto multicéntrico con distribución al azar del tratamiento corticoide precoz (OSECT) en recién nacidos pretérmino con enfermedad respiratoria donde hacían la comparación del tratamiento precoz y tardío, así como de la dexametasona y budesónida en el tratamiento de maduración pulmonar, arrojando como resultados la mejoría del sistema pulmonar, la disminución de estancia hospitalaria, el ingreso a UCIN⁵.

En el 2003 los doctores Manuel Diaz Villegas y Ma. Del Pilar Navia Bueno⁶ realizaron un ensayo clínico controlado a simple ciego en el Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer en México sobre Cuál es la eficacia del uso prenatal de corticoides con relación a la morbimortalidad neonatal temprana en pacientes que fueron atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer donde se encontró como resultados que hubo 75 por ciento de niños vivos cuyas madres recibieron el medicamento durante las 22 y 28 semana, mientras que en el grupo que no recibió corticoides sobrevivió el 42 por ciento, valor $p < 0.002$ diferencia estadísticamente significativa; lo que significa que el medicamento como profilaxis tiene buena asociación con la sobrevivencia del paciente pretérmino.

En el 2007 los doctores argentinos Diana C. Rodríguez, José M. Ceriani Cernadas, Verónica Cravedi y Carlos Fustiñana⁷ realizaron un Estudio analítico de cohortes. donde evaluaban el efecto de los corticoides prenatales sobre la incidencia de retinopatía del prematuro en recién nacidos con peso al nacer < 1.250 g, donde llegaron a la conclusión que su población, los corticoides antes del nacimiento no redujeron la incidencia ni la gravedad de la retinopatía del prematuro, aunque sí disminuyeron significativamente la hemorragia intraventricular y la incidencia de la EMH, lo que nos aporta este estudio es que los corticoides no solo mejoran la sobrevivencia acelerando la maduración pulmonar sino que también disminuye el riesgo de comorbilidades tipo hemorragia intraventricular, la cual es otra severidad del recién nacido pretérmino por falta de desarrollo y maduración.

Además, tenemos que el uso de corticoesteroides no solo es usado en el continente americano como protocolo de maduración pulmonar antenatal como lo podemos ver en este estudio español del 2008 “Survey of the Spanish Society of Obstetrics and Gynecology. Treatment of threatened preterm labor in Spanish hospitals” en donde obtuvieron como resultados que todos sus hospitales administran corticoides para acelerar la maduración pulmonar⁸.

En el 2012 en el hospital Ginecobstetricia Provincial Docente «Mariana Grajales Coello» en Santiago de Cuba realizaron una revisión bibliográfica sobre el uso de corticoesteroides en la reducción del recién nacido pretérmino. Donde concluyeron que las embarazadas con edad gestacional comprendida entre 24 y 34 semanas de gestación, con riesgo de parto pretérmino, deben ser candidatas al tratamiento antenatal con corticoesteroides, con el empleo de un solo curso de tratamiento⁹.

A partir de esto la sociedad española de gineco-obstetricia realizó un protocolo en julio del 2012 sobre corticoides antenatales para aceleración pulmonar fetal donde tienen como referencia que al utilizar estos fármacos se encuentra un incremento de la distensibilidad pulmonar fetal y del volumen máximo, una disminución de la permeabilidad vascular y una mayor depuración de agua, todo esto induciendo a la formación o síntesis de surfactante endógeno¹⁰.

En el 2013 la sociedad de pediatría de Perú analizó los corticoesteroides en pretérminos que nacieron con sepsis del R.N como lo evidenciamos en el estudio de cohortes retrospectivo Sepsis en recién nacidos pretérmino de madres con ruptura prematura de membrana que recibieron corticoide prenatalmente¹¹.

Además tenemos como antecedente un estudio colombiano de Bucaramanga Santander sobre Síndrome HELLP en embarazos pretérmino: evidencia fisiopatológica para uso de corticoides ante parto en el cual tienen como objetivo identificar los beneficios materno-neonatales del uso de corticoides preparto en embarazos pretérmino complicados con HELLP donde concluyeron que la cortico terapia podría ser útil en la estabilización de pacientes preparto entre las 48 a 72 horas para garantizar el traslado a centros de mayor complejidad, en la reducción de recurrencias del síndrome HELLP en el manejo expectante en embarazos pretérmino y en la reducción de transfusiones^{12,13}.

En el 2014 el doctor O. López-Suárez realizó un estudio longitudinal, descriptivo de tipo retrospectivo sobre el uso de Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate donde comprobaron que, a mayor tiempo transcurrido entre el parto y la administración de corticoides, mayor probabilidad de necesitar tratamiento con surfactante tanto de rescate como profiláctico ($p = 0,027$)¹⁴.

Son múltiples los estudios realizados sobre el uso prenatal de corticoides para prevenir la enfermedad de membrana hialina y la muerte de prematuros; uno de los estudios más importantes está referido a metaanálisis efectuado por Crowley el cual identificó aproximadamente 15 ensayos clínicos aleatorizados sobre 3500 mujeres y de ese estudio se deduce que la terapia antenatal con corticoides reduce la incidencia de membrana hialina entre un 50-65%. Otros autores presentan incidencias de acuerdo a la edad gestacional en semanas donde se produce el parto prematuro, una de las más altas incidencias es a las 25 semanas con un 93% de EMH lo cual va disminuyendo en proporción inversa al avance de semanas de gestación, llegando a una incidencia del 15 al 20% a las 35 semanas; como dato relevante se encontró diferencias significativas ($p < 0.002$) en la intervención precoz con betametasona a partir de las 22 semanas de gestación cuando existe amenaza de parto prematuro con el estado vital del recién nacido. Con relación a las manifestaciones el niño prematuro en relación a la maduración pulmonar, son menos graves en aquellos niños que de cuyas madres recibieron la intervención en forma oportuna, no ocurre lo mismo en neonatos de cuyas madres no tuvieron control prenatal y no recibieron betametasona, además se trataron de madres que presentaron patologías como preeclampsia, sangrados placentarios u otras complicaciones de la gestación, por estas complicaciones los niños tuvieron mayor incidencia de presentar la enfermedad y morir; se demuestra que el uso de corticoides tiene efectos favorables sobre muchos sistemas fetales y mejora las funciones cardiovasculares, renales y aparato gastro intestinal.

En el ensayo clínico del Dr. Manuel Diaz Villegas y la Dra. Ma. Del pilar Navia uso de corticoides antenatales para disminuir la morbimortalidad en recién nacidos encontrándose que hubo un 75% de niños vivos cuyas madres recibieron el medicamento durante las semanas 22 a 28, en el grupo que no recibió corticoides sobrevivió el 42%; valor $p < 0.002$ diferencia estadísticamente, se observó reducción del riesgo relativo de 57.5%, lo que significa que el tratamiento con betametasona a las madres reduce el riesgo de la enfermedad con relación a los recién nacidos.

Otra característica importante es el análisis de los costos y para esto existen estudios como en “national institutes of health” (NIH) en el cual publicaron las conclusiones de un grupo de expertos a los que se había convocado realizar un metaanálisis, revisar el registro neonatal y hacer un análisis costo-beneficio y una valoración de la literatura científica de acuerdo con los rigurosos estándares del U.S “preventive conference statement, 1995”; NIH “consensus development panel, 1995”; las conclusiones fueron que la incidencia de la EMH, de hemorragia intraventricular y de muerte neonatal se reducían en forma sustancial(relaciones de ventaja de 0.5 y 0.6); ni la raza ni el sexo, ni la presencia de rotura prematura de membranas influían en los beneficios.

Además, en el estudio de Ballard,1983, comentan que no existen pruebas razonables de que la incidencia de infección aumente ni en la madre ni en el hijo. Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo no han mostrado la existencia de problemas con la salud en general ni en el desarrollo nervioso que pudieran ser atribuidos a la administración de betametasona. En el grupo NIH calculo que, si se pudiera aumentar el uso de esteroides antenatales desde el nivel actual del 15% en los prematuros de 24 a 34 semanas de gestación a un nivel razonable del 60%, los ahorros de los costos por asistencia hospitalaria inicial en USA serian de 157 millones de dólares anuales, dato significativo de costo-beneficio.

Concluyendo todos los estudios bibliográficos tomados como antecedentes para el presente estudio epidemiológico tenemos que sus resultados a nivel del continente americano y europeo son muy similares en cuanto al hallazgo de la enfermedad e membrana hialina del neonato y de las complicaciones que este contrae, donde se presenta de una manera inversamente proporcional a la edad gestacional, entre más temprano es el parto pre termino hay mayor riesgo de EMH y entre mayor sea la edad gestacional menor será el riesgo de tener la patología ; así mismo se halló que al usar más temprano estos fármaco como prevención primaria y secundaria de la EMH se reduce en un 42 % a un 75 % la mortalidad y la morbilidad de estos pacientes. Asociado a esto se evidencio que disminuye significativamente el riesgo

de hemorragia interventricular del R.N, la cual es una catástrofe con una mortalidad que oscila mayor al 80% en estos pacientes, pero también se encontró que no reduce la retinopatía del recién nacido. Un beneficio significativo se halló a nivel de costos hospitalarios, estancia hospitalaria y unidad de cuidados intensivos neonatal(UCIN) que oscila en millones de dolores anuales solo con el uso de corticoesteroides previniendo la EMH y sus complicaciones.

3. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

En neonatología, el parto prematuro es uno de los grandes problemas en salud pública con una tasa de nacimientos que oscila entre el 5 al 18% de todos los recién nacidos. De las manifestaciones y complicaciones del embarazo pretérmino genera y contribuye a una gran variedad de problemas en el desarrollo pulmonar, neurológico, gastrointestinal, disfunción y disminución en la agudeza visual. Según información obtenida en los países desarrollados, el parto prematuro es responsable cerca del 75% de la mortalidad neonatal y el 80% de morbilidad neonatal^{15,16}.

Se encontró que en Colombia alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros presenta SDR, mostrando una incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional al momento del parto: de 60% en prematuros de 26-28 semanas de gestación, la incidencia puede llegar a 25% en prematuros de 30-31 semanas de gestación, mientras que los nacidos a término rara vez desarrollan SDR^{17,18}.

La enfermedad de membrana hialina o también llamada síndrome de distrés respiratorio neonatal se considera una de las patologías más comunes que afecta a los recién nacidos pre términos, por lo tanto la incidencia del SDR están determinados por los factores prenatales y condiciones de la madre causantes de generar un parto prematuro como lo son los partos prematuros previos, enfermedad periodontal, bajo índice de masa corporal, infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales, la obesidad, la pre eclampsia, el antecedente de diabetes mellitus o el desarrollo de diabetes gestacional, el consumo de tabaco, ingesta de alcohol o drogas ilícitas, la pobreza, entre otros^{18,19}. Sin embargo con los avances en el cuidado prenatal y la culturización de las madres sobre los cuidados en el embarazo, la frecuencia de partos prematuros, en general, no ha presentado grandes modificaciones, y en países desarrollados parece ir en aumento debido principalmente a la creciente frecuencia de embarazos múltiples producto de la concepción artificial y los embarazos adolescentes¹⁹.

Estudios realizados sobre la tasa de mortalidad neonatal a causa de la enfermedad de membrana hialina en Estados Unidos encontró una reducción considerable en las últimas décadas, mostrando una tasa de mortalidad infantil de 2.6 por 1000 nacidos vivos en 1970 a 0.4 por 1000 nacidos vivos en el 2000²⁰. En Colombia se desarrolló un estudio realizado por el grupo del centro para la epidemiología perinatal en Children's hospital y en donde se demostró que el

factor más importante de ese descenso fue asociado con el uso generalizado de la terapia con surfactante²¹. Según datos de la Organización Panamericana de la salud la tasa de mortalidad para el 2006 para Estados Unidos fue de 6,9 x 1000 convirtiéndose en la octava causa de muerte en el recién nacido registrándose un 2,5% del total de las muertes neonatales, para el área andina de 25,3 % y para Colombia del 17.2%²². América Latina en general registra una notable caída en la tasa de mortalidad infantil en las últimas décadas. Las tasas de mortalidad infantil en la región fluctuaron de 81 por 1000 nacidos vivos entre 1970 -1975; a 38 por 1000 nacidos vivos en el período 1990-1995 ²². De acuerdo con las estadísticas generadas por el DANE para el año 2005, en Colombia murieron 18.250 niños de 37 semanas o menos de gestación, de los cuales el 12,8% tuvieron SDR como diagnóstico asociado a la muerte, casi 3% menos de lo reportado en el 2003 ²³.

Pese a la notoria caída de la mortalidad de esta enfermedad alrededor del mundo, aun se ha presentado datos muy desiguales según la CEPAL a comparación de los países desarrollados, por lo que todavía hay que hacer muchos esfuerzos para mejorar aún más estas cifras, según lo descrito anteriormente las investigaciones futuras se centraran en prevenir los nacimientos prematuros, mediante la atención en las unidades neonatales, reducir secuelas a largo plazo y los problemas de desarrollo entre los sobrevivientes^{24,25}.

En los últimos años, ha sido una polémica internacional la búsqueda del mejor esquema terapéutico para el parto pretérmino en relación con el uso de corticosteroides, teniendo en cuenta la relación riesgo–beneficio.

La utilización de los regímenes de dosis única demostró una marcada reducción del síndrome de distrés respiratorio, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular. La biblioteca Cochrane publicó recientemente un interesante metaanálisis donde el empleo de corticosteroides en dosis única redujo el riesgo de SDR en 0,53 (95 % CI: 0,44 – 0,63). Se demostró, además, que disminuye la intensidad del SDR, se acompaña de menor estadía intrahospitalaria y reduce la necesidad del uso de surfactante pulmonar; se encontró una mejoría en la estabilización circulatoria, de modo que disminuyó la necesidad de suplementos de oxígeno y soporte ventilatorio⁵⁵.

En muchos estudios retrospectivos han sido evaluados los riesgos-beneficios al comparar cursos de tratamientos repetidos con esquemas únicos, donde la mayoría de los esquemas repetidos sugieren que existen beneficios por la

disminución del riesgo de SDR y enfermedad pulmonar, así como disminución del uso de oxígeno en los que recibieron estos esquemas, de manera que se podría pensar que los tratamientos repetidos serían ideales para los casos que se mantienen en riesgo de parto pretérmino por varias semanas, sin que aconteciera el parto; sin embargo, los estudios realizados demuestran reducción del peso fetal, de la circunferencia cefálica y mayor riesgo de sepsis neonatal, incluso hasta se ha hecho referencia a la presencia de síndrome cushingoide neonatal después de múltiples dosis, aunque en otros trabajos no se han encontrado estos hallazgos⁶⁰⁻⁶⁷.

Aunque los corticosteroides son potentes drogas, actualmente se sugiere que un curso de administración única antenatal es de beneficio para el infante; no obstante, aún no está clara la evidencia que justifique los esquemas de dosis múltiples, por lo cual no se consideran recomendables. Debe recordarse que debemos ser precavidos con su uso por lo que son medicamentos y como tal siempre tendrán algún grado de efecto secundario y que el impacto en el desarrollo tardío no está esclarecido.

Por lo anteriormente mencionado surge la pregunta:

¿Cuáles son los factores prenatales y el resultado del uso de corticoides antenatales en las complicaciones y mortalidad de prematuros tardíos comprendidos entre la semana 34 a la semana 37 con EMH en el HUHMP 2013 al 2015?

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

4.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar los factores prenatales y el resultado del uso de corticoides antenatales en las complicaciones y mortalidad en prematuros tardíos (> 34 semanas) con EMH en el HUHMP 2013 al 2015.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con enfermedad de membrana hialina, atendidos en el servicio de UCI neonatal del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.
- Enumerar los factores de riesgo prenatales en cada una de las madres que reciban tratamiento corticoesteroide.
- Determinar el uso de corticoides en el manejo de la EMH.
- Describir la evolución clínica de las complicaciones y la mortalidad de los neonatos durante el periodo antenatal y posterior al uso de corticoides.

5. MARCO TEORICO

5.1. ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA.

La enfermedad de Membrana Hialina también conocida enfermedad por déficit de Surfactante o Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) se presenta como un cuadro clínico de inicio rápido característico de la presencia de dificultad respiratoria a los primeros minutos u hora de vida del recién nacido especialmente en los menores de 32 semanas de gestación, y que está asociado al déficit de surfactante alveolar en el pulmón inmaduro de estos neonatos ^{28,29,30}. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, ya que está relacionada con la inmadurez pulmonar.

Así se describe una incidencia aproximada del 80% en neonatos con edad gestacional de 28 semanas o menos, un 75% en neonatos entre 29 y 30 semanas, 48% en aquellos con 31 a 32 semanas de edad gestacional y 33% en los mayores de 33 semanas. Después de las 33 a 36 semanas de edad gestacional la incidencia es del 15 al 30%, mientras que en los mayores de 37 semanas es de apenas un 5% ³¹, siendo la EMH la causa más común de dificultad respiratoria en el período neonatal. De los factores de riesgo asociados con RDS incluye menor la edad gestacional, asfixia perinatal, y la diabetes materna ^{32,33}.

5.2. FISIOPATOLOGIA.

La enfermedad de membrana hialina se debe a un déficit de surfactante a nivel del epitelio alveolar, esta sustancia es una lipoproteica que se sintetiza y libera en el pulmón a medida que progresa la edad gestacional, tiene como función principal la reducción de la tensión superficial y permite de esta manera una adecuada dilatación de los alvéolos, evitando la atelectasia, que es la alteración anatomopatológica de la enfermedad³⁴.

La producción de surfactante, disminuye por factores como: el frío, acidosis, hipovolemia, hipotermia, hipoglicemia, hipoxemia, diabetes mellitus, isoimmunización Rh severa y asfixia. Así también, existen factores que aceleran su producción como uso de corticoides antenatales, recién nacidos con peso bajo

para su edad gestacional, hijos de madres toxémica, y en pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM)³⁵.

Los recién nacidos con SDR pueden presentar edema pulmonar, que es una acumulación de agua y solutos en los espacios alveolares e intersticiales, cuando la acumulación excede la capacidad del intersticio, el líquido pasa a los alvéolos acompañado de proteínas; el pulmón se congestiona, el líquido distiende los linfáticos y la compliance pulmonar disminuye, dificultando el intercambio gaseoso. Al entrar el aire a los pulmones permite que se desplace líquido, pero también disminuye la presión hidrostática de la circulación pulmonar e incrementa el flujo sanguíneo pulmonar, cerca del 10% del líquido pulmonar sale de los pulmones por los vasos linfáticos, los que a su vez drenan hacia el conducto torácico y de éste a la vena cava superior; condiciones que incrementan la presión de la microvasculatura pulmonar, como hipoxemia, asfixia, insuficiencia cardiaca y aquellas asociadas con concentraciones bajas de las proteínas plasmáticas, como es el caso del neonato prematuro, en donde puede disminuir el proceso de la eliminación del líquido pulmonar, contribuyendo en algunas ocasiones al desarrollo del SDR^{36,37}.

El shunt intrapulmonar que se evidencia en SDR secundaria al colapso alveolar múltiple, generado al déficit de surfactante, se produce un trastorno grave de la relación ventilación/ perfusión (V/Q), debido a la existencia de zonas perfundidas, pero no ventiladas. La compliance o distensibilidad, se refiere a la propiedad de elasticidad o distensibilidad de los pulmones y de la pared torácica y se expresa como el cambio o incremento de volumen producido por unidad de cambio de presión, $\text{compliance} = \text{Vol.} / \text{presión}$. Cuanto mayor sea la compliance o distensibilidad, mayor será el volumen entregado por unidad de presión. En el recién nacido, la pared torácica es muy elástica, por lo que la compliance depende fundamentalmente de la distensibilidad pulmonar, en más del 80%. Esta compliance se calcula para un RN normal entre 2-6ml/cm H₂O, estando muy disminuida en el SDR, alrededor de 0.2-0.8ml/cm H₂O^{37,38,39}.

5.2.1. Factores prenatales.^{40,41,42} Se han encontrado en diferentes estudios factores de riesgos prenatales que predisponen a que el prematuro tenga EMH, los cuales son:

- Preeclampsia: Patologías que producen asfixia aguda y crónica o shock que alteran la producción de surfactante.

- Diabetes Mellitus: El hiperinsulinismo que desarrolla el feto, por la hiperglicemia materna, antagoniza la formación del surfactante
- Cesárea sin trabajo de parto antes de las 38 semanas: El trabajo de parto es importante para estimular la liberación del surfactante desde los neumocitos tipo II, hacia los alvéolos.
- Sexo masculino: En el varón La dihidrotestosterona disminuye la síntesis de fosfatidilcolina en el pulmón y los estrógenos aumentan el número de receptores a catecolaminas que participan en la inducción genética de la producción de surfactante durante la vida intrauterina.
- Hipoxemia-Hipotermia. La producción de surfactante es un proceso biológico sensible al PH, la oxigenación y la temperatura. El estrés fetal intraparto (sangrado uterino, hipotensión materna, asfixia perinatal), la hipoxia produce vasoconstricción pulmonar y acidosis metabólica, el flujo pulmonar se desvía, se produce hipertensión pulmonar, disminuye aporte calórico a las células y aumenta la tasa metabólica afectando la sobrevivencia celular. La alteración aguda de la vitalidad fetal puede interferir con la liberación de surfactante. La hipercapnia y la hipoxemia aumentan lactato y producen acidosis metabólica lo cual inhibe la producción de surfactante del neumocito.

5.3. CLINICA.

El SDR puede presentarse desde las primeras horas después del nacimiento, sobre todo en el prematuro extremo o en el asfixiado; complementaria a la evaluación clínica, se requiere de una gasometría y una radiografía de tórax, así como conocer con detalle la historia perinatal, para poder emitir un diagnóstico⁴³.

Las principales manifestaciones clínicas son las siguientes:

- Quejido
- Tiraje intercostal
- Taquipnea
- Aleteo nasal
- Cianosis
- Pueden presentar apnea, por lo que debe considerarse previamente la inestabilidad térmica o sepsis, siendo un signo de hipoxemia y falla respiratoria.

Es de utilidad la valoración periódica del Silverman ante un recién nacido con dificultad respiratoria, sin embargo, esta escala tiene sus limitaciones, como es el caso de RN con depresión neurológica, hemorragia intracraneal, asfixia. En prematuros extremos en los que se ha demostrado un menor peso y edad gestacional, el puntaje de Silverman pierde valor predictivo⁴⁴.

El quejido es un mecanismo compensatorio que realiza el RN para aumentar la presión respiratoria final y disminuir el colapso alveolar, lo cual se debe a un cierre de la glotis para mantener el volumen pulmonar y el intercambio de gases durante la espiración. La frecuencia respiratoria está aumentada (taquipnea), acompañada o no de cianosis, que no responde al aumento de la concentración oxígeno. A la auscultación se encuentra disminución del murmullo vesicular, rudeza respiratoria y estertores diseminados. Las severidades de los síntomas se alcanzan a las 48–72 horas; pero el utilizar terapia con surfactante permite acortar este período y a los 6-7 días se puede observar una mejoría si no se presentan complicaciones⁴⁵.

5.4. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO

El diagnóstico de SDR está basado en una combinación clínica de los cuales se encuentra: la evidencia de prematurez, gasometría con acidosis respiratoria e hipoxemia, exclusión de otras causas de SDR y hallazgos radiológicos, este último se puede encontrar infiltrado reticular como consecuencia de atelectasias alveolares o puede ser, un componente de edema pulmonar⁴⁶.

Otro hallazgo radiológico consistente en la silueta cardiaca puede ser normal o ligeramente aumentada de tamaño, se observa prominente en los RN asfixiados, en hijos de madres diabéticas, en los recién nacidos obtenidos por cesárea o porque está desarrollando falla cardiaca por ductus. Hay que hacer notar que estos hallazgos radiológicos no son exclusivos del SDR, ya que esta misma imagen puede encontrarse en neumonía por estreptococo del grupo B, aspiración de líquido amniótico, edema pulmonar y en el estadio inicial de la displasia broncopulmonar⁴⁶.

5.4.1. Grados del síndrome de dificultad respiratoria (SDR):^{28.29.42} Se ha evidencia en los pacientes pretérminos características radiológicas dependiendo de la severidad de la enfermedad.

- Grado I: Se observa un infiltrado retículo-granular o esmerilado no intenso, pulmones poco aireados, volumen pulmonar reducido, broncograma está presente, pero es mínimo y la silueta cardíaca tiene límites bien definidos.
- Grado II: Corresponde a un SDR moderado, el moteado o infiltrado es difuso y el broncograma aéreo es más nítido, llega a la línea medio-clavicular, la silueta cardíaca tiene bordes borrosos y volumen pulmonar reducido.
- Grado III: Incremento del grado II, el moteado más intenso y el broncograma alcanza la periferia del pulmón, silueta cardíaca no definida.
- Grado IV: Es una enfermedad grave, se observa una opacidad general o muy intensa de todo el pulmón, resulta imposible distinguir la silueta cardíaca, todo el pulmón está ocupado.

5.5. EFECTOS DE CORTICOIDES EN LA MADURACION PULMONAR.

Estudios clínicos han mostrado que el tratamiento materno con corticoides disminuye la incidencia de SDR hasta en un 50%, y los infantes que desarrollan SDR tienden a tener una enfermedad menos severa⁵². No existe ninguna duda respecto al beneficio importante para el tratamiento prematuro con esteroides antenatales, en cuanto a la disminución en la incidencia y severidad de la enfermedad de membrana hialina. En cuanto al sinergismo existente entre esteroides antenatales y surfactante postnatal (el hecho que se cuente con la terapia con surfactante, no implica que no siga siendo igual de importante el tratamiento con esteroides antenatales), debido al incremento en el volumen pulmonar, los fetos tratados con corticoides tienen una mayor respuesta al surfactante postnatal, al disminuir la inhibición del surfactante por proteínas plasmáticas²⁶. Hay un efecto aditivo o sinérgico entre los pulmones expuestos a corticoide y el tratamiento con surfactante, con un efecto adicional de la disminución en la incidencia de edema pulmonar y hemorragia peri ventricular⁵³.

Las respuestas de los pulmones fetales a los corticoesteroides son múltiples y afectan muchos sistemas diferentes que pueden influir en la evolución clínica. La respuesta particular depende en especial, de la dosis de corticoides y la edad gestacional. En general, los corticoides inducen una maduración estructural pulmonar por incremento de la superficie de áreas para el intercambio de gas como es reflejado por medición del volumen pulmonar. Aunque el principal efecto de los corticoides en los pulmones fetales parece ser inducir la síntesis de

surfactante, efectos en las enzimas de la vía de la síntesis no han sido demostrados de forma consistente, y el pool de surfactante no se incrementa hasta 4 días después de que el tratamiento materno con corticoides se ha instaurado³¹. La función pulmonar puede mejorar tras el tratamiento materno con glucocorticoides, aunque el surfactante no se haya incrementado por cambios en la estructura pulmonar. El último consenso de la Academia Americana de Obstetricia recomienda el uso de esteroides antenatales desde la semana 24 hasta la semana 36, inclusive⁵⁴.

5.5.1. Efectos de los esteroides en el pulmón.^{55,56-59} Es conocido que el cortisol endógeno deriva de su precursor que es el colesterol, después de una secuencia de pasos metabólicos bajo un estricto control enzimático, ellos actúan en el control de las tasas de múltiples enzimas, efectúan su acción mediante la unión esteroide receptor que de inmediato establece mecanismos de acción dentro del núcleo de la célula, este complejo se une al ADN y produce una regulación en la producción de proteínas específicas. Los esteroides poseen un número importante de acciones con efectos sobre el músculo liso, cardiovascular, renal y sistema nervioso central, además tienen efectos sobre varios sistemas enzimáticos e intervienen como modulador la inflamación y sobre el sistema inmune. Estos inhiben la división celular en varios tejidos, participan en la regulación electrolítica del organismo y realizan funciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Los neumocitos de tipo 2 sintetizan y secretan el surfactante pulmonar, el cual está constituido por una fracción proteica y otra lipídica con la función de mantener la estabilidad alveolar y garantizar un buen funcionamiento del pulmón. Es conocido que los corticosteroides aceleran la maduración del pulmón fetal y, por lo tanto, previenen la aparición de la enfermedad de las membranas hialinas; también favorecen la diferenciación de los neumocitos de tipo 2, la distensibilidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo.

Por otro lado, el tratamiento con corticosteroides parece reducir la pérdida de proteína desde la vasculatura pulmonar dentro del espacio aéreo y, además, acelera el estado de aclaramiento del líquido pulmonar antes del parto. Todos estos cambios son vitales en el proceso de transición de la vida intrauterina a la extrauterina y la adaptabilidad temprana del neonato al medio externo.

Actualmente se desconoce si en el humano los efectos son totalmente reversibles, lo cual propicia que los niveles de surfactantes y otras proteínas retornen a sus concentraciones previas al tratamiento. Hasta el momento, la evidencia experimental señala que los efectos del surfactante después de su inducción en el pulmón fetal de animales pueden ser reversibles; esto ha quedado demostrado, ya que después de 4 horas de retirar el cortisol las tasas de transcripción del surfactante están reducidas.

Los glucocorticoides administrados durante el embarazo se unen a las proteínas transportadoras en la circulación materna, facilitan una distribución entre la circulación materna y fetal que es compleja e involucra un equilibrio entre las formas libres y unidas. La betametasona y la dexametasona se unen menos que el cortisol a las globulinas y a la enzima 11 beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, presente en la placenta y tienen la función de limitar el acceso de los esteroides maternos al feto, los inactivan. Solo la forma libre ingresa a la célula y se une a un receptor específico. Este complejo glucocorticoide receptor activado se une a los elementos de respuesta a los glucocorticoides, localizados a lo largo del genoma, luego de lo cual se incrementa la transcripción de genes específicos y el ARN mensajero resultante es transcrito en proteínas específicas.

La presencia o ausencia de estos receptores determina que un tejido en particular responda o no al estímulo del corticosteroide y su número limita la concentración hormonal máxima a medida que los receptores son ocupados.

El aumento en la velocidad de transcripción se inicia aproximadamente una hora después de la administración del corticosteroide y el máximo de incremento en el contenido de ARN mensajero y proteínas es entre 24 y 48 horas, respectivamente. Esto explica por qué el beneficio es máximo si el parto ocurre después de las 48 horas de la primera dosis de corticosteroides. Los regímenes recomendados usualmente conllevan una ocupación aproximada de 75 % de los receptores disponibles, lo que produce una respuesta fetal en los órganos blancos cerca del máximo y, por lo tanto, no se justifican dosis más altas o frecuentes.

Los corticosteroides causan cito diferenciación y cambios precoces en las proteínas responsables del desarrollo en, al menos, 12 tejidos diferentes; por otro lado, aceleran el ritmo de maduración sin alterar la secuencia y tienen efecto en: hígado, sistema gastrointestinal, páncreas, piel, riñón y cerebro.

En el pulmón tienen un doble efecto, pues no solo aumentan el surfactante, sino que producen cambios estructurales tanto en las células epiteliales de la vía aérea como en los fibroblastos. Estos últimos cambios no son reversibles una vez que ha pasado el tiempo de acción del corticosteroide, lo cual puede explicar que el efecto protector persista, aunque en menor grado, más allá de los 7 días, lo que no entra en contradicción con lo planteado anteriormente, en relación a una posible reducción del surfactante mostrada en experimento con animales.

Los efectos de los glucocorticoides en el pulmón en desarrollo son:

- Incrementan el surfactante alveolar y tisular.
- Aumentan la distensibilidad y el volumen pulmonar máximo.
- Disminuyen la permeabilidad vascular.
- Aumentan el aclaramiento del tejido del pulmón.
- Aumentan la respuesta al surfactante.

5.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Desde hace más de una década se conoce el efecto benéfico de los corticoesteroides en la madurez pulmonar fetal. Se han estudiado varios de ellos, entre los más importantes están la dexametasona y la betametasona¹⁴. Las instituciones han visto una mejoría impresionante en la evolución de los neonatos pretérmino de madres que habían recibido corticoesteroides. Es el medicamento de elección antenatal cuando se trata de inducir la madurez pulmonar fetal en los servicios de obstetricia.

A fin de definir la utilidad de los glucocorticoides prenatales en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato se llevó a cabo una serie de estudios clínicos entre 1972 y 1995¹³. La administración antenatal de corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar fetal se basa en el metaanálisis de Crowley con 18 ensayos aleatorios y no aleatorios, estudio publicado en la base de Cochrane^{6,14}. Se reunieron más de 3,700 recién nacidos. Los estudios compararon la administración de 24 mg de betametasona, 24 mg de dexametasona y 2 g de hidrocortisona contra un placebo, en embarazadas que se esperaba tuvieran un parto pretérmino. La revisión concluyó que la administración de corticoesteroides prenatales disminuye en casi 50% la incidencia de dificultad respiratoria del recién nacido.

La disminución más relevante ocurrió en neonatos con más de 48 horas, pero menos de siete días de la primera dosis del corticoesteroide. Los datos mencionados corresponden a la dexametasona y betametasona. Los datos obtenidos para la hidrocortisona no mostraron efectos relevantes¹³. El análisis mostró un subgrupo de embarazadas con factores de riesgo como la diabetes gestacional, entre otros, y concluyó que los corticoesteroides pueden alterar el control metabólico de las pacientes.

En 1994 el Royal College of Obstetricians and Gynecologists, los Institutos Nacionales de Salud y la Consensus Conference puntualizaron recomendaciones para la administración de corticoesteroides antenatales¹⁵. Uno de los puntos establecidos es la dosis del medicamento^{7,10,13,16}. El esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas, o 6 mg de dexametasona cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoesteroide es de 24 mg^{2,7,14}. Además se encuentra las siguientes contraindicaciones fetales que son los siguientes: malformaciones incompatibles con la vida, parto inminente, corioamnioitis, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida de bienestar fetal, y las maternas son cetoacidosis diabética y eclampsia, entre otras.

6. HIPOTESIS

La administración de corticoides en mujeres gestantes de 34 a 37 semanas con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina en el feto; provoca y genera en esta población una mejoría clínica en un 80% del paciente, un completo desarrollo de la madurez pulmonar y lesiones asociadas; produciendo un pronóstico de vida favorable para este grupo de pacientes, reduciendo así mismo la estancia hospitalaria y las complicaciones de la misma patología.

7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	SUBVARIABLES	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	INDICADORES
Factores Sociodemográficas	Conjunto de datos que se relacionan con la identificación y otras particularidades de cada paciente.	Edad gestacional	Numero de semanas gestacionales cumplidos por el recién nacido plasmado en el registro civil de nacimiento.	Semanas gestacionales	Escala de razón	% por semanas de gestación
		Sexo	Sexo del paciente	Masculino	Escala nominal	% por sexo
				Femenino		
Factores Prenatales	Atributo biológico que si se encuentra	Diabetes gestacional.	Nivel de la glicemia elevada y síntomas de	Si	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.

	asociada con aumento en la probabilidad de presentar la enfermedad.		diabetes durante el embarazo sin previo diagnóstico.	No		
		Ruptura prematura de membrana	Ocurrida antes de haberse iniciado el trabajo de parto.	Si	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.
				No		
		Hemorragia del tercer trimestre	Sangrado que se produce a través de la vagina hacia el tercer trimestre de embarazo.	Si	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.
				No		
		Infección materna	Infección presente durante el trabajo de parto y/o documentada en el puerperio inmediato.	Si	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.
				No		

		Cesárea sin trabajo de parto	Recién nacidos obtenidos mediante cesárea.	Si	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.
				No		
Corticoesteroides	Uso de corticoesteroides de forma profiláctica en pacientes prenatales.	Administración prenatal de esteroides.	Número de dosis administrados al paciente	Única	Escala nominal.	% Por dosis de corticoesteroides.
				Múltiples	Escala nominal	% de la aparición del factor de riesgo.
Clínica	Contexto clínico que se presenta pre y post natal del recién nacido con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina.	Escala de Apgar	Escala para la medición del estado físico del paciente en el momento del nacimiento.	Puntuación de Apgar	Escala de razón	% De la puntuación de Apgar.
		Test de Silverman	Escala para medir la dificultad respiratoria en el momento del nacimiento.	Puntuación de Silverman	Escala de razón	% De la puntuación de Silverman.
		Grado	Grado de	Grado de	Escala de	% del grado de

		radiológico de EMH	EMH según patrón radiológico.	EMH	razón	EMH
		Peso al nacer	Peso en gramos plasmado en el registro civil de nacimiento	Peso en gramos	Escala de razón	% del peso al nacer
		Días de hospitalización	Tiempo hospitalario número de dosis administrados al paciente.	# de días de hospitalización	Escala de razón	% Días de hospitalización.
Evolución clínica	Contexto clínico del paciente durante su estancia en el hospital.	Complicaciones	Complicaciones asociadas a la enfermedad de membrana hialina.	Si	Escala nominal	% aparición de complicaciones
				No		
Mortalidad	Total, de defunciones.	Tasa de mortalidad neonatal	Defunciones niños > de 28 días/total de recién nacidos vivos y sus complicaciones	Si	Escala nominal	% de mortalidad
				No		

8. DISEÑO METODOLOGICO

8.1. TIPO ESTUDIO.

El presente es un estudio epidemiológico de tipo observacional – descriptivo transversal retrospectivo.

- Observacional: En estos estudios no hay intervención por parte del investigador, y éste se limita a medir las variables que se define en el estudio.
- Descriptivo: Estudio centrado en recolectar datos que describan la situación tal y como es, sin hacer asociaciones.
- Transversal: Es un tipo de estudio observacional y descriptivo, que mide a la vez la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional en un solo momento temporal; es decir, permite estimar la magnitud y distribución de una enfermedad en un momento dado.
- Retrospectivo: Estudio en el cual los hechos a estudiar ya han tenido lugar al iniciar el estudio y realizamos su seguimiento en el pasado hasta la fecha actual o un pasado reciente.

8.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO.

Este estudio se realizará en el servicio de pediatría del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. Siendo este un centro de referencia de 3 nivel de atención para el sur de Colombia, que presta servicios a la población de los departamentos de Caquetá, Putumayo, Amazonas, Tolima y Cauca.

8.3. POBLACIÓN

La población a estudio es el conjunto de pacientes pre términos nacidos vivos o muertos con diagnóstico definitivo de enfermedad de membrana hialina y con utilización de corticos esteroides prenatales.

La unidad de análisis del presente estudio son las fichas de registros y de la ficha de defunción de los pacientes pre términos con uso de corticos esteroides para maduración pulmonar de las bases de datos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo desde el año 2013 al 2015.

8.4. MUESTRA Y MUESTREO

El tipo de muestra será No probabilística y de tipo No representativa, donde se tomara en cuenta según la forma de selección (donde se tienen en cuenta 4 tipos de muestreo las cuales son por sujetos voluntarios, por conveniencia, por criterios y por cuotas); para el presente estudio epidemiológico la técnica de muestreo será realizado por criterios donde se especifican y usan los criterios de inclusión y exclusión definidos por nosotros los investigadores y que cumplan con los requisitos de la misma.

8.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 34 semanas de gestación y menor de 37 semanas de gestación.
- Paciente con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina.
- Paciente que se encuentre su ficha de registro médico y/o certificado de defunción en la unidad de cuidado intensivo neonatal.

Criterios de exclusión:

- Paciente menor de 34 semanas de gestación y mayores de 38 semanas.

- Paciente con la edad comprendida entre los criterios de inclusión, pero, con diagnóstico diferentes y diferenciales de la patología previamente mencionada.
- Paciente sin fichas de registro médico y/o certificado de defunción en la unidad de cuidado intensivo neonatal.

8.6. TÉCNICAS

Se usará la técnica de revisión documental, mediante la revisión de las fichas de registro de los pacientes con diagnóstico enfermedad de membrana hialina entre los meses de enero de 2013 a diciembre 2015.

8.7. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Pasos:

- Solicitar las fichas de registros médicos o de defunción con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina en el periodo 2013-2015.
- Solicitar las fichas de registros médicos o de defunción en físico y digitales ante la oficina de archivo.
- Definir las fichas de registros aptas para hacer parte del estudio.
- Recolección de datos por medio de revisión documental.
- Usar el instrumento realizado en Excel.

Logística:

- Se definió un horario de revisión documental a partir de las 10 am hasta las 12 pm; y desde las 3pm a 6pm para las fichas de registros en físico, y el horario de los fines de semana para las fichas de registros en digital.

8.8. INSTRUMENTOS.

Se utilizará un formulario diseñado para tal fin, que contiene las diferentes variables basadas en la división por factores de socio-demográficos y clínicos, con sus respectivas sub-variables.

8.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos serán recolectados y compendiados en una base de datos del programa Excel y revisada en dos oportunidades por investigadores diferentes para controlar sesgos de información. Posteriormente se realizará un análisis estadístico descriptivo de variables cuantitativas empleado Epi-Info, en éste se realizarán un análisis uní-variado, donde se interpretará y se obtendrá información para caracterizar y determinar el uso de corticos esteroides prenatales tardíos (34 a 37 semanas) en el HUHMP como la medida de tendencia central, la moda, la mediana, la media, los valores máximos y mínimos.

1. Se inicia la recolección de los datos de las historias clínicas y fichas medicas de los pacientes objeto de nuestro estudio, Lo cual arroja que durante los años comprendidos entre el 2013 al 2015 hubo aproximadamente 500 recién nacidos prematuros tanto femeninos como masculinos.

2. Se inicia pues la recolección documental de la población recién nacidos “prematuro tardío” el cual es definido por la Academia Americana de Pediatría (APP) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), como todo recién nacido de 34 a 36.6 semanas de gestación (SDG), contando desde el primer día después de la fecha de última menstruación. de los cuales obtuvimos 125 recién nacidos prematuros tardíos diagnosticados desde el embarazo.

3. Seguido a esto, de esos 125 pacientes recién nacidos prematuros tardíos identificamos los criterios de inclusión y exclusión, cuyo punto principal era el diagnostico de enfermedad de membrana hialina o en su defecto, Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido que presentaran una historia clínica donde se encontraran las variables a identificar, de los cuales se excluyeron 26, por lo cual nuestra muestra de investigación, análisis y conclusión del estudio será con 99 pacientes que cumplieron todos los requisitos para el mismo.

8.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Declaramos que este proyecto está encaminado a aportar a la literatura mundial, nacional y regional con datos referencia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. Esperando que los resultados aporten datos epidemiológicos, conclusiones y recomendaciones que permitan establecer y posteriormente controlar los factores de riesgos más importantes que determinan la aparición de la enfermedad de membrana hialina en la población pediatría de nuestro medio con el uso de cortico esteroides como profilaxis de la misma, con el fin de disminuir a largo plazo la incidencia de secuelas asociadas a esta patología, que se relacionan como la dificultad respiratoria, el daño estructural pulmonar, entre otras. Para el desarrollo de la investigación declaramos que nos acogemos a la normatividad de la REPUBLICA DE COLOMBIA y su MINISTERIO DE SALUD con la RESOLUCION N.º 008430 DE 1993 (del 4 DE OCTUBRE DE 1993). Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resaltando que el tipo de estudio a realizar será: - Investigación sin riesgo- con definición en el artículo 11 del decreto nombrado anteriormente. Como también afirmamos que los datos obtenidos en el desarrollo de la investigación serán utilizados exclusivamente en esta investigación y que se guardará absoluta confidencialidad de los datos. Los principios bioéticos que se pueden vulnerar son la confidencialidad, para lo cual se tendrá total reserva de los datos recogidos, la revisión de las historias se realizará en las instalaciones del Hospital de Neiva y la información solo será conocida por los 3 investigadores participantes. Los resultados serán presentados de tal manera que no se relacionen nombres, número de historia clínica o identificación.

9. ANALISIS DE RESULTADOS

Analizando los datos obtenidos encontramos que la enfermedad de membrana hialina y distrés respiratorio es una entidad que se presenta mayormente entre los pacientes del género masculino, así como en aquellos con una edad gestacional de 35 semanas, un factor de riesgo importante que puede predecir la presencia de esta patología es la infección materna, se halló una importante relación del uso de corticoesteroides antenatales con menor estancia hospitalaria, complicaciones y resolución clínica diferenciándose esto de acuerdo a los grados de enfermedad de membrana hialina. Los resultados completos se presentan a continuación en forma de porcentajes en base a las 99 historias clínicas analizadas.

TABLA 1. DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL.

Edad gestacional.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
34	32	32.3	32.3
35	42	41.4	41.1
36	26	26.3	26.3
TOTAL	99	100	100

De la población evaluada se encontró que la edad gestacional con mayor frecuencia de presentación de enfermedad de membrana hialina son los nacidos prematuros tardíos con 35 semanas de gestación, con 41,4%, respecto a las otras edades gestacionales, resultados correspondientes a la presentación de la enfermedad que predomina en los recién nacidos prematuros tardíos entre 35 a 36,6 semanas de gestación.

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
MASCULINO	57	57.6	57.6	57.6
FEMENINO	43	42.4	42.4	100.0
TOTAL	100	100.0	100.0	

De la población evaluada se encontró que el género con mayor frecuencia de presentación de enfermedad de membrana hialina es el masculino con 57,6%, respecto al género femenino con 42,4%, resultados correspondientes a la presentación de la enfermedad que predomina en el género masculino a nivel mundial.

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN POR FACTOR DE RIESGO PRENATAL.

FACTORES DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
NINGUNO	15	15.2	15.2	15.2
DIABETES GESTACIONAL	18	18.2	18.2	33.3
RPM	8	8.1	8.1	41.4
HEMORRAGIA TERCER TRIMESTRE	5	5.1	5.1	46.5
INFECCION MATERNA	36	36.4	36.4	82.8
CESAREA SIN TRABAJO DE PARTO	18	17.2	17.2	100.0
TOTAL	100	100	100.0	

De la población estudiada, la infección materna resulto siendo el factor de riesgo más presentado el cual se puede asociar con la prematurez y consiguientemente la aparición de la enfermedad de membrana hialina en ese grupo poblacional, seguido de este se encuentra la diabetes gestacional con un 18,2%, cesárea sin trabajo de parto 17,2%, pacientes que no presentaron ningún factor de riesgo 15,2%, RPM 8.1%, hemorragia del tercer trimestre.

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN POR EL PESO AL NACER.

PESO AL NACER	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO.
1500-1880	1	1.0	1.0	1
1881-1994	5	5.1	5.1	6.1
1995-2108	16	16.2	16.2	22.2
2109-2222	13	13.1	13.1	35.4
2223-2336	10	10.1	10.1	45.5
2337-2450	12	12.1	12.1	57.6
2451-2564	15	15.2	15.2	72.7
2565-2678	12	12.1	12.1	84.8
2679-2792	10	10.1	10.1	94.9
2793-2906	6	5.1	5.1	100.0
TOTAL	99	100.0	100.0	

El intervalo de peso al nacer más representativo de la población estudiada y en cual se presentó con mayor frecuencia la EMH, fueron los recién nacidos pre términos con pesos entre 1995-2108 gr, con un 16,2%. Posterior a este se da un porcentaje heterogéneo entre los pesos de la población a estudio que presentaron esta patología.

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TEST DE APGAR

PUNTUACIÓN APGAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
3 – 6	32	31.3	31.3	31.3
7 – 10	68	68.7	68.7	100
TOTAL	100	100	100	

De la población a estudiar, se determinó que la enfermedad de membrana hialina se presenta con mayor frecuencia en los neonatos tardíos con un AGPAR entre 7-

10, con un 68,7%, seguido de los que presentaron un AGPAR de 3-6 con un 31,3%.

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TEST DE SILVERMAN

TEST DE SILVERMAN	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
3 – 10	2	2	2	2
11 – 18	64	64.6	64.6	66.7
19-26	33	33.4	33.3	91.9
TOTAL	99	100	100	100.0

De la población a estudio, se presenta un test de Silverman entre puntajes comprendidos de 7 a 10 referenciando así que los 48,5% de los neonatos recién nacidos pre términos tardíos de nuestro estudio presentaban una dificultad respiratoria severa según la prueba.

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOS DIAS DE HOSPITALIZACIÓN.

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
3 – 10	2.0	2.0	2.0	2.0
11 – 18	64	64.6	64.6	66.7
19 – 26	33	33.4	33.4	91.9
Total	99	100	100	

Con respecto a los días de hospitalización, cabe destacar que la mayoría de los pacientes estuvieron entre un intervalo de 11 a 18 días de hospitalización 64,4%, lo que se debe de analizar ahora es saber si este dado de alta fue por la solución de su patología o por el fallecimiento por la misma, lo cual veremos más adelante.

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA EMH

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
NINGUNO	90	90.9	90.9	90.9
ENFISEMA INTERSTICIAL	8	8.1	8.1	99.0
NEUMOPERICARDIO	1	1	1	100
Total	99	100	100	

Las complicaciones no fueron significativas en nuestra población, solo se presentó un 8,1% de enfisema intersticial relacionado con EMH y un 1,0% neumopericardio, esto ya determina un buen pronóstico al tratamiento de estos pacientes que no presentaron ninguna complicación.

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LA EMH

MORTALIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	92	92.9	92.9	92.9
SI	7	7.1	7.1	100.0
Total	99	100	100	

Fue muy poca la cantidad de fallecidos con relación a la enfermedad, con mayor porcentaje de supervivencia.

TABLA 10. PUNTUACIÓN DE APGAR VS GRADO EMH.

PUNTUACIÓN APGAR	EMH GRADO I	EMH GRADO II	EMH GRADO III	EMH GRADO IV	TOTAL
3 – 6	4	13	8	6	31
7 – 10	21	31	6	10	68
TOTAL	25	44	14	16	99

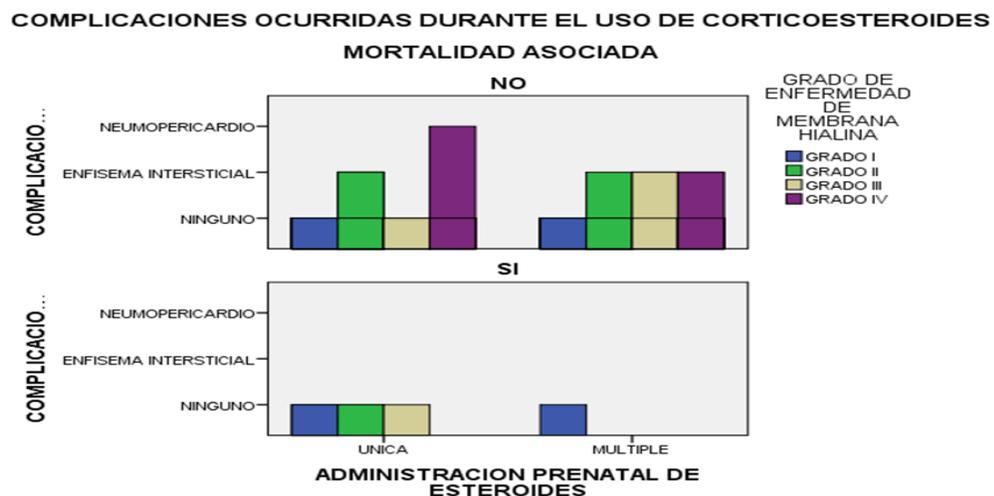
La mayoría de los pacientes con diferentes grados de enfermedad de membrana hialina presentaban una puntuación de AGPAR en un intervalo de 7 a 10, correspondiente a un 68%.

TABLA 11. ADMINISTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES VS EMH

APGAR	EMH GRADO I	EMH GRADO II	EMH GRADO III	EMH GRADO IV	TOTAL
3 – 6	4	13	8	6	31
7 – 10	21	31	6	10	68
TOTAL	25	44	14	16	99

De nuestra población a estudio, 44 pacientes neonatos tardíos presentaban grado 2 de la enfermedad de membrana hialina los cuales fueron los que mayor presentaron uso de corticoesteroides tanto en dosis únicas como dosis múltiples, esto nos determina que se puede hacer una intervención oportuna tanto en el grado 1 de la enfermedad como el grado 2 para así evitar complicaciones posteriores con el avance y el empeoramiento de la clínica del paciente.

GRAFICA 1. COMPLICACIONES OCURRIDAS DURANTE USO DE CORTICOESTEROIDES CON MORTALIDAD ASOCIADA.



Esta gráfica, define nuestro objetivo principal, relacionando la presencia de complicaciones contra el uso único o múltiple de corticoesteroides como también el grado de enfermedad de membrana hialina que presentaba dichos pacientes, se determina que, en el uso único de corticoesteroides antenatales, se presentó el neumopericardio como complicación postnatal, relacionado esto con un avanzada alteración de la membrana hialina (grado IV), en dosis múltiples, los grados II, III, IV de la enfermedad se relacionó más con enfisema intersticial, los pacientes más beneficiados de esta terapia, son los que presentan tipo I de enfermedad de membrana hialina tanto en dosis únicas como en dosis múltiples, nuestro segundo recuadro, nos determina que de esos pocos pacientes que fallecieron, no hay una discriminación en el grado de enfermedad de membrana hialina presentada o en la dosis aplicada de corticoesteroides, cabe destacar que los pacientes con enfermedad de membrana hialina grado 1 son los que menos presentan complicaciones, los que mejor resuelven su parte clínica con el uso de estos medicamentos y los de menor estadía en el hospital tendrán, sin embargo también cabe resaltar que disminuyeron significativamente las complicaciones del síndrome de enfermedad de membrana hialina asociado con cuidados de soporte(oxigenoterapia, líquidos, etc.); además se observó una incidencia baja de patologías asociadas a la prematurez como le hemorragia intraventricular o la retinopatía, posiblemente al mecanismo de los corticoesteroides.

TABLA 12. DIAS DE HOSPITALIZACIÓN VS ADMINISTRACION DE CORTICOESTEROIDES.

DIAS DE HOSPITALIZACION	ADMINISTRACION PRENATAL DE ESTEROIDES		TOTAL
	UNICA	MULTIPLE	
3 – 10	2	0	2
11 – 18	31	33	64
19 – 26	16	17	33
TOTAL	49	50	99

Se determina que, los pacientes que recibieron dosis únicas y múltiples de corticoesteroides antenatales, la mayor población tuvo una estancia hospitalaria comprendida entre 11 a 18 días, llevando así a que tuvieran una mejoría de su cuadro y no presentar complicaciones mayores por la EMH.

De acuerdo al análisis realizado, y de acuerdo a los resultados, el uso antenatal de corticoesteroides se puede aplicar tanto en dosis únicas como múltiples presentando mayor resolución de su sintomatología, además altos índices de alta hospitalaria los pacientes que se encuentren entre grado 1 y 2 de enfermedad de membrana hialina y que no presenten complicaciones concomitantes que puedan alterar el curso natural del efecto corticoesteroides sobre la maduración pulmonar.

10. DISCUSION.

Pese a los grandes esfuerzos y avances en el manejo y la terapéutica para el tratamiento de la EMH, la tasa de morbimortalidad no se ha reducido a niveles satisfactorios. En la actualidad se sabe de múltiples estudios desarrollados con el fin de correlacionar diferentes factores, que pueden llegar a ser determinantes de la aparición de la patología o por el contrario que disminuyan el riesgo de padecer un parto prematuro y sus complicaciones ya descritas. La finalidad de esta investigación fue encontrar y determinar los factores prenatales y el resultado del uso de corticoides antenatales en las complicaciones y mortalidad en prematuros tardíos (> 34 semanas) con EMH independientemente de si son o no factores de causalidad de la misma. Claro está que se requiere de estudios analíticos controlados que generen opciones con validez científica para el manejo preventivo con corticoides para maduración pulmonar de esta patología, y de igual forma información que ayude a el profesional de la salud hacer un diagnóstico oportuno, apoyado en la medicina basada en la evidencia para lograr identificar factores de riesgo, o factores protectores, para quien padece posiblemente esta patología.

Son múltiples los estudios realizados sobre el uso antenatal de corticoides para prevenir la enfermedad de membrana hialina (EMH), sus complicaciones y la muerte de prematuro; uno de los estudios más importantes está referido en diferentes metaanálisis efectuados por Crowley el cuál identifico en 15 ensayos clínicos aleatorizados sobre aproximadamente 3500 pacientes la aplicación temprana y oportuna de corticos esteroides reduce la incidencia de Membrana Hialina en el 50-70%.

Un estudio realizado por KRIZ P, BOBAK M, KRIZ B; Durante el año 2000 se encontró que algunos factores socioeconómicos tales como la pobreza, el hacinamiento, antecedentes personales y de la gestación, junto con la educación de la madre tienen relación con la presentación de esta enfermedad. De igual forma contrasta con el estudio realizado en el mismo año, realizado en Auckland, Nueva Zelanda, por BAKER M, et al en donde la EMH presenta altas tasa de incidencia en prematuros(extremos, tempranos y por ultimo tardíos), dando como resultados que la baja capacidad económica, factores personales de la madre como la obesidad, la edad mayor a 45 o menor de 18 años, las infecciones urinarias, la diabetes gestacional y antecedente de diabetes mellitus, la pre eclampsia, entre otras, estaban presentes en un 65% de los casos estudiados.

Esto se logra correlacionar con lo encontrado en nuestro estudio, respecto a la edad gestacional del paciente en la población analizada, que se encuentran en las historias clínicas y las fichas de registro, corresponden a pacientes con infecciones urinarias, preeclampsia, un muy bajo nivel económico, obesidad, ingesta de alcohol, consumo de tabaco y drogas. Esto se explica debido al mayor grado de vulnerabilidad de la población, quienes presentan condiciones que favorecen la trasmisión de enfermedades infecciosas, mala higiene, desconocimientos del cuidado de la mujer en gestación y de las complicaciones de la patología; tales como la principal complicación la EMH producto de un parto pretérmino con origen a un neonato prematuro y según lo planteado en el estudio prematuro tardío; estas condiciones son claras descritas y determinadas en los estudios y en la ciencia basada en la evidencia como la pre eclampsia, el hacinamiento, la malnutrición tipo obesidad, la falta de controles prenatales para determinar posibles desordenes o alteraciones que conlleven a un parto prematuro, y el bajo nivel educativo en los cuidadores son aspectos que favorecen, el desarrollo inadecuado de la población en gestación, manejo pediátrica, protocolo de aplicación de cortico esteroides para maduración pulmonar .

Es significativo el hecho de usar corticoides maternos prenatales para reducir tanto la prevalencia como la incidencia de EMH de forma importante en ambos géneros; se encontró un significado estadístico en la aplicación de una única dosis con corticos esteroides contra múltiples dosis a corto plazo sin manifestaciones de efectos adversos, mientras a largo plazo no se logró realizar el análisis. Llama la atención una importante relación y asociación con el sexo masculino en el desarrollo y manifestación de la EMH correspondiendo a la literatura estudiada; y en tal sentido nuestros resultados son similares a los observados por los diferentes autores.

En un meta- análisis realizado por HODGSON A, et al, describieron que de la población evaluada el género que más frecuentemente se asocia con la presentación y desarrollo de la EMH, es el masculino con el 61, 3%, y el porcentaje restante pertenece al género femenino, según diferentes fuentes de la literatura mundial; no se sabe teóricamente la explicación de porqué pertenecer al sexo masculino es factor de riesgo para EMH, como ya ha sido establecido esto a nivel mundial. Lo anterior concuerda me manera similar con los resultados encontrados en nuestro estudio, donde el género masculino está representado con 57,6%, respecto al género femenino con 42,4%, resultados correspondientes con la presentación de la enfermedad que predomina en el género masculino. Adicionalmente se consideró relevante analizar la procedencia del paciente, diagnosticado con MBA. No solo en el anterior estudio mencionado se ha hecho,

también hay otro estudio similar realizado por Murray RI, Britton J, Leonardi-Bee, en una revisión sistemática en el año 2012, que proporciona información de los países que participaron en el estudio, afirmando que eran países en vía de desarrollo donde predominaba la alta incidencia de la patología, sin embargo, no se enfatizaba, si los centros de análisis estaban ubicados en la zona urbana o rural. Concordante con el anterior estudio, otro que se realizó en Ghana, titulado los posibles factores de riesgo entre los neonatos pretérminos nacidos con diagnóstico de EMH en 1997 en el norte de Ghana. Muestra que la población estudiada correspondía a la prevención de la EMH 55% con uso de corticoides a dosis múltiples y ayuda complementaria con surfactante por el grado de severidad de la patología en la cual se demoraron un poco en la aplicación del mismo, y el porcentaje restante al uso de dosis única aplicada en tiempo oportuno y adecuado sin la necesidad de ayuda con adyuvante con surfactante; se puede inferir que el factor determinante de la aplicación coadyuvante de surfactante es por la demora en el tiempo de aplicación. De la misma forma los resultados presentes en los dos estudios mencionados, no discrepan con lo encontrado en nuestro estudio, donde se evidencia que el 51% de la población estudiada recibió aplicación de dosis múltiple y el 49% restante a dosis única, del departamento del Huila, concluyendo que no hay una diferencia relevante en la frecuencia y la aplicación de numerosas de dosis y que como factor importante a destacar es el diagnóstico y los factores de riesgo para una gestación y posible parto prematuro lo más rápido posible para así mismo aplicar de forma temprana y oportuna el cortico esteroide para prevenir la EMH y sus complicaciones pulmonares y sistémicas que esta patología conllevan.

Muchos autores presentan incidencia de acuerdo a la edad gestacional en semanas donde se produce el parte prematuro, mostrando una alta incidencia en las 25 semanas con un 93 % de EMH disminuyendo al aumentar la semanas y la edad gestacional, infiriendo la asociación inversamente proporcional con la edad y el peso del neonato con la presentación de la enfermedad; y llegar a ser y estudiar el parto pretérmino y con especial enfoque al pretérmino tardío a comparación de nuestro estudio en que tomamos pacientes pre términos tardíos encontrando una cantidad considerable que presentaron EMH siendo los pacientes con 35 semanas de gestación los que presentaron mayor incidencia con 41,4%.

Con relación a las manifestaciones clínicas que presenta el niño prematuro en relación con la maduración pulmonar, se encontró que son menos graves en los niños de cuyas madres recibieron la intervención en forma oportuna, puesto que no encontramos ninguna de las complicaciones a corto plazo tanto del uso de corticoides como de manifestaciones de EMH descritas en la literatura y por ello

se recomienda ampliar el estudio al agregar una variable para complicaciones tardías causadas por esta patología. A comparación de los niños de cuyas madres no tuvieron control prenatal y no recibieron betametasona, presentando complicaciones como enfisema pulmonar; estos resultados podemos compararlos con los trabajos realizados por los Doctores Hallifay, Beer MF, O. López, entre otros⁴⁻⁷ encontramos que este resultado aparece de forma similar a la literatura mundial.

No fue posible demostrar con significancia estadística la asociación entre los factores de riesgo de interés para este estudio y la severidad de la membrana hialina (Diabetes gestacional, Hemorragia del tercer trimestre y cesárea sin trabajo de parto) por la disponibilidad de historias clínicas y el tipo de estudio en el sitio de la investigación, por motivos del comité de ética del HUHMP; sin embargo si se encontró una prevalencia de infecciones (especialmente urinarias), seguido de diabetes gestacional como factor de riesgo de un parto prematuro y de un posible desarrollo de esta patología; cabe resaltar que con los resultados obtenidos existe una tendencia a que estos factores de riesgo aumenten el riesgo de EMH severa.

Existe controversia en la utilización de un ciclo único o repetido de corticoides, en aquellas mujeres que ya han recibido un ciclo completo y en las que persiste la amenaza de parto prematuro. Los ensayos clínicos aleatorizados arrojan resultados contradictorios, unos apoyan la administración de dosis de rescate puesto que encuentran una reducción de la morbilidad neonatal, mientras otros no objetivan mejoría en el pronóstico de los RNPT expuestos a dosis repetidas de corticoides antenatales. En nuestro trabajo encontramos que no hay diferencia significativa en la administración de dosis única o repetitiva, presentando mejoría en ambos grupos sin presentar complicaciones a corto plazo y por tal motivo sugerimos la aplicación de dosis única, mientras se desarrolla e implementa un estudio a largo plazo de las complicaciones y manifestación tanto del uso de corticos esteroides como de la EMH para si relacionar de forma adecuada este aspecto.

Los anteriores datos podrían ser generalizados a la población pediátrica del departamento del Huila, debido a que comparten características educativas, socio demográficas, económicas, culturales similares en la mayoría de los casos; Esto asociado a que el HUHMP de la ciudad de Neiva es el centro de referencia de 3 nivel de atención en salud para la población de los departamentos de Caquetá, Putumayo, Amazonas, Tolima y Cauca.

Las limitaciones de actual estudio radican principalmente en la imposibilidad de evaluar la presencia de múltiples factores tanto sociales, demográficos y patológicos documentados en la literatura mundial, tales como otros factores asociados a la presentación de EMH, en otras partes del mundo; esto debido a la falta de información documentada en las historias clínicas de los pacientes en nuestro hospital y a la radicación de un correcto protocolo de aplicación y prevención de EMH con el uso de cortico esteroides. Así mismo la falta de seguimiento a estos pacientes a lo largo del tiempo y el poco control posterior al egreso de la institución, y de la recuperación, impiden determinar de manera fidedigna las posibles secuelas tardías secundarias a esta patología, así como su pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes a futuro.

11. CONCLUSIONES

En la investigación realizada referente a mortalidad en los pacientes prematuros tardíos, se encontró 7 fallecimientos, de 99 pacientes vistos, para un porcentaje de (7,07%), sin asociación a complicaciones como consecuencia de la administración de corticosteroides o de la EMH. La morbilidad especialmente respiratoria, de los pre términos tardíos de nuestro medio (HUHMP), es significativamente inferior en los que recibieron corticoides prenatales versus los que no recibieron, sin efectos adversos a corto plazo, evidenciándose la maduración, desarrollo y mejoría del sistema pulmonar. Asociado a esto como resultado favorable sirvió como factor protector de las patologías y complicaciones de prematuros, como la retinopatía o hemorragia intraventricular prevalentes en este grupo etario. Se encontró que el uso de administración de dosis única contra la administración de dosis múltiple es similar tanto en eficacia como efectividad en el uso de la EMH, siendo estadísticamente significativos; provocando una mejoría clínica en la EMH aumentando la maduración y desarrollo pulmonar, y por tal motivo se sugiere la utilización de corticosteroides en forma de única dosis, reduciendo así la aplicación de repetidas dosis del medicamento; además de lo descrito, también se halló una notable disminución en la duración de la estancia hospitalaria, en los diferentes grados de severidad de la EMH con mayor relevancia en la población con severidad grado I, en la necesidad de ingreso en la UCIN se encontró una disminución significativa, deduciendo así mismo la disminución de las complicaciones que conlleva estar dentro de la unidad; en la utilización de recursos biomédicos por lo descrito anteriormente y en el impacto económico-social relacionados con este grupo poblacional.

Como factores de riesgo para un parto prematuro se encontró la relación de este, con las infecciones de las vías urinarias, vaginales o sistémicas como una las principales causas, seguido a esto se encuentra el antecedente de tener diabetes mellitus o de haber desarrollado diabetes gestacional produciendo un estado de inmunosupresión en el paciente y sumado a esto tenemos los cambios metabólicos y estado físico que produce el mismo embarazo, la 3 causa de parto prematuro fue la preeclampsia, entre otras patologías medicas prevalentes del embarazo y del feto; es conveniente señalar con gran importancia la relación de parto prematuro con un estado socio económico bajo, la malnutrición tipo obesidad y la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco o drogas.

El análisis de la evidencia es consistente en demostrar que los PT representan un grupo de mayor riesgo neonatal, y que mientras no se tengan resultados más definitivos desde el punto de vista de estrategias de prevención como el uso de corticoides prenatales, es conveniente asumir las pautas de prevención de los prematuros menores de 34 semanas en este grupo de neonatos comprendidos desde la semana 34 a 37 semanas. Por tal hallazgo en los resultados y el análisis estadístico se sugiere que, si se confirma la ausencia de efectos negativos a largo plazo, podría ser útil prolongar la administración prenatal de corticoides más allá de las 34 semanas de gestación, con la consiguiente reducción significativa en las tasas de morbimortalidad.

12.RECOMENDACIONES

Es indispensable prestar mucha atención a los pacientes (madres) con sospecha clínica de parto prematuro para prevenir la enfermedad de membrana hialina con la aplicación de corticos esteroides para maduración pulmonar, con el fin de hacer un diagnóstico precoz y tratamiento temprano y oportuno que permita disminuir el desarrollo de secuelas.

Es necesario hacer estudios con diseño metodológicos que permitan determinar la relación causal entre los diferentes factores descritos en literatura mundial para determinar su papel como factor de riesgo y factor protector para la aplicación de corticos esteroides en la prevención de la presentación de la EMH en nuestro centro hospitalario.

Mejorar los formatos de historia clínica en nuestro hospital para que estos incluyan ítems que permitan complementar la información relacionada con el parto pretérmino, el desarrollo de la enfermedad de membrana hialina, y el uso de corticos esteroides, como son los antecedentes de la madre durante la gestación; patologías de base de la misma, ya que esta fue una limitación para el desarrollo de este estudio.

Promover en los profesionales de la salud de nuestro hospital el hábito de consignar en las historias clínicas todos los datos socio-demográficos de los pacientes y sus familiares, así como los factores de riesgo causales que propicien el desenlace del parto pretérmino patología, con el fin de correlacionar la clínica para la aplicación precoz para la maduración y desarrollo pulmonar.

Dar a conocer a los profesionales de salud a cargo del cuidado de los pacientes con esta patología las secuelas más frecuentes que pueden presentar estos pacientes, con el fin de que estas sean detectadas precozmente y puede ser tratadas oportunamente.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Johnson WC, Meyer JR. A study of Pneumonia in the stillborn a newborn. Am J Obstet Gynecol 1975; 9:151.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet 1980; 1:55-9.
3. Brown DL, Pattishall EN. Other uses of surfactant. Clin Perinatol 1993;20(4):761 -89.
4. Beer MF. TGE betal inhibits surfactan component expresion and epitelial cell maturation in cultured human fetal lung. Am J Physiol 1998; 275:950-60.
5. Halliday, Henry L. Estudio abierto multicéntrico con distribución al azar del tratamiento corticoide precoz (OSECT) en recién nacidos pretérmino con enfermedad respiratoria. Pediatrics, ISSN-e 0210-5721, Vol. 51, N.º 2, 2001, pág. 141.
6. Diaz Villegas, Manuel. El uso de corticoides antenatales para disminuir la morbi-mortalidad en recién nacidos pretermino con membrana hialina. Cuad. Hosp. Clín; 48(2):135-144,2003.
7. O. López-Suárez, C. García-Magán. Antenatal corticosteroids and prevention of respiratory distress in the premature newborn: Usefulness of rescue treatment Anales de Pediatric (English Edition), Volume 81, Issue 2, August 2014, Pages 120-124.
8. Pedro de la Fuente. Survey of the Spanish society of obstetrics and gynecology. treatment of threatened preterm labor in Spanish hospitals. doi:10.1016/S0304-5013(08)71051-3.
9. Dr.c. Danilo nápoles méndez. Therapeutic modalities with antenatal corticosteroids in preterm delivery. Medisan vol.16 no.4 santiago de cuba abr. 2012.

10. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal (actualizado julio 2012). Doi: 10.1016/j.pog.2012.10.001.
11. Dr. Manuel Ytahashi Córdova. Sepsis en recién nacidos pretérmino de madres con ruptura prematura de membrana que recibieron corticoide prenatalmente. . Rev. Perú. pediatra. 66 (1) 2013.
12. Paolo Ricci A. EMBARAZO TRIPLE: COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINA. Rev. chil. obstet. ginecol. v.70 n.5 Santiago 2005.
13. Fabián Ramiro Carreño. Síndrome Hellp en embarazos pretérmino: evidencia fisiopatológica para uso de corticoides ante parto F. MÉD.UIS. 2015;28(1):53-63.
14. O. López-Suárez. Ante-natal corticosteroids and prevention of respiratory distress in the premature newborn: Usefulness of rescue treatment. Anales de Pediatría (English Edition), Volume 81, Issue 2, August 2014, Pages 120-124.
15. Shi Wu Wena, Graeme Smithc. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2004) 9, 429-435.
16. Bohin D, J. Field. The epidemiology of neonatal respiratory disease. Early Human Development Volume 37, Issue 2, May 1994, Pages 73-90.
17. N., de la Hoz, F., Higuera, A., Pastor, D. & Di Fabio, J. (2005). Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. Rev Panam Salud Pública, 17(3), 178-83.
18. Artigas, A., Bernard, G.R., Carlet, J., Dreyfuss, D., Gattinoni, L., Hudson, L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 157(4 Pt 1), 1332-1347.

19. Choi, Y.Y., Park, J.Y., Cho, C.Y., Ma, J.S. & Hwang, T.J. (1999). Changes of neonatal mortality rate between 'pre' and 'post' surfactant period. *J Korean Med Sci*, 14(1), 45-51.
20. Kwang-sun Lee, MD, Babak Khoshnood, MD, MPH, Stephen N. Wall. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatrics* 1999; 134:434-40.
21. Organización panamericana de la salud Situación de la Salud en las Américas Indicadores Básicos. www.clap.ops-oms.org/web_2005/estadisticasdelregión/index.htm.
22. La edición Número 6 del boletín Desafíos. www.cepal.org/desafios y www.uniceflac.org/desafios.
23. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (2009). Estudios Postcensales: Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020. Bogotá, Colombia.
24. Devender Roberts, Stuart R Dalziel. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009.
25. Joice Fabíola Meneguel, Ruth Guinsburg, Milton Harumi Miyoshi, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality discipline neonatal pediatrics, *Sao Paulo Med J* 2003; 121(2):45-52.
26. Beverly A. Banks, Avital Cnaan, Mark A. Morgan, Julian T. Parer, Jeffrey D. Merrill, Philip L. Ballard, et al, Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 181, Issue 3, 1999, Pages. 709-717.
27. Matthias Roth-Kleiner, Bendicht Peter Wagner, Denis Bachmann, Jürg Pfenninger. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly*; 133:283–288.

28. Avery ME, Mead J: surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517,1959.
29. Sinha SK, Gupta S, Donn S. Immediate respiratory management of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 24–9.
30. Dunn MS, Reilly MC. Approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 2–8.
31. Nicole Pickerd, Sailesh Kotecha. Pathophysiology of respiratory distress síndrome *Paediatrics and Child Health*, Volume 19, Issue 4, 2009. Pages 153-157.
32. M.B. García Arias, P. Zuluaga Arias, M.^aC. Arrabal Terán, J. Arizcun Pineda Factores en la morbilidad respiratoria de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina *Anales de Pediatría*, Volume 66, Issue 4,2007, Pages 375-381.
33. M.B. García Arias, P. Zuluaga Arias, M. C. Arrabal Terán, J. Arizcun Pineda. Factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina *Anales de Pediatría*, Volume 63, Issue 2, 2005, Pages 109-115.
34. Spitzer A. *Intensive Care of the fetus and neonate*. USA, Mosby, 1996.
35. Survanta Multidose Study Group: Two-year followup of infants treated for neonatal respiratory distress síndrome with bovine surfactant. *J. Pediatrics*. 1994, 124: 962.
36. Fanaroff, Avory. *Neonatal – Perinatal Medicine, Disease of the fetus and infant*. (Two volumen), 6a. ed. 6., Mosby year book. 1997.
37. Cloherty P J. *Manual de Cuidados Intensivos neonatales*. Editorial Masson. 3 edición.USA.
38. Marshall HK; Avery AF: *Asistencia del recién nacido de alto riesgo*. 2da. Ed. USA, 215-222.

39. Rogido M, Sola A. Cuidados Especiales del feto y el recién nacido. Fisiopatología y terapéutica. Científica Interamericana. Argentina, 2001.
40. Soll Rf, Morley CJ. Profilactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants, (Cochrane Review) IN: The cochrane library, Issue 2, 2004. Oxford; Update Software.
41. Vender H, et al. Nasal continuous positive pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns less than 30 weeks gestation. e Pediatrics 1999: [http://www. Pediatrics.org/cgi](http://www.Pediatrics.org/cgi).
42. Ho JJ, Subramaniam P, et al. The cochrane library, Issue 2, 2004. Oxford.
43. García-Solórzano JD. Síndrome de dificultad respiratoria. Gómez M, editor. Temas selectos del RN prematuro. 1ª ed. México: Distribuidora y Editora Mexicana, 1990. 215-223.
44. Valls A, López de Heredia J, Román L, López MC. Síndrome de dificultad respiratoria idiopático o enfermedad de membranas hialinas. En: Vento M, Moro M (eds). De Guardia en Neonatología. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Neonatología, 2003. p. 277-283.
45. Rogido M, Sola A. Cuidados Especiales del feto y el recién nacido. Fisiopatología y terapéutica. Científica Interamericana. Argentina, 2001.
46. Santamaría Muñoz, Rodrigo Síndrome de dificultad respiratoria tipo I Salud en Tabasco, vol. 8, núm. 3, diciembre, 2002, pp. 133-138
47. Felman S. Secuelas a largo plazo de la terapia intensiva en el neonato. Actualizaciones en Pediatría 1993; 1: 4-12.
48. Piñeros JG, Correa J, Andrade MV. Enfermedad de membrana hialina. En "Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. Dpto pediatría Fundación Santa fe, editorial panamericana Bogotá Colombia 2003 337-353.

49. M. Rogido-Azola "Cuidados intensivos Neonatales" 2000.
50. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome" American Academy of Pediatrics 1999-103
51. Hoyos A. Guías provisionales de unidad de recién nacidos 2003. Sociedad Colombiana de Neonatología.
52. Rodríguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. Neonatal-perinatal medicine, 7th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 2002.
53. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. Am J Perinatol 2008;25:79–83.
54. Isaac Blickstein, MD, Eric S. Shinwell, MD, Ayala Lusky, MSc, Brian Reichman, MBChB in collaboration with the Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192,360–4.

ANEXOS

Anexo a. Acta de aprobación



**COMITÉ DE ÉTICA BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.**

ACTA DE APROBACIÓN.

ACTA DE APROBACIÓN N°: 003-005

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 17 de Marzo de 2016.

Nombre completo del Proyecto: "CARACTERIZACIÓN EN EL USO DE ESTEROIDES UTILIZADOS EN EL MANEJO DE LA MEMBRANA HIALINA DIAGNOSTICADO EN PACIENTES GESTANTES PREMATUROS TARDIO >34 SEMANAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA. DURANTE 2013 - 2015"

Enmienda Revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Carlos Eduardo Fonseca Becerra y Coinvestigadores Gilberto Astaiza Arias, Diego Julián Avis Peña, Juan David Márquez, Jimmy Andrés Sastrique.

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de Octubre de 2013 el comité de Ética Bioética e Investigación da cumplimiento a la Resoluciones 3430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedido por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética Bioética e Investigación Certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto
 - b. Protocolo de Investigación
 - c. Formato de Consentimiento Informado.
 - d. Protocolo de Evento Adverso.
 - e. Formato de recolección de datos
 - f. Folleto del Investigador (si aplica)
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

2. El comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

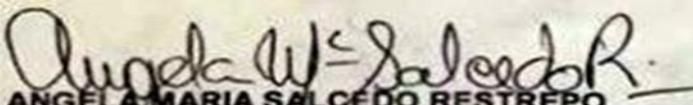
¡ Servimos con calidez humana !

**PBX: 8-71-59-07. Telefax: 8-71-44-15, 8-71-44-40, 8-71-91-91, 8-71-74-96
www.hospitaluniversitarioneiva.com.co Email: hospitalneiva@yahoo.com**

3. El comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador Principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse si la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. El investigador se compromete una vez terminado su proyecto en hacer una retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
 - f. El informe final de la investigación se debe hacer entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Si el tiempo para el desarrollo del proyecto es más de un año debe presentar un informe anual del proyecto.
 - h. El Investigador se comprometen con hacer entrega al Hospital Universitario de Neiva de un artículo publicado en una revista indexada de la investigación realizada.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética.

Nombre Investigador: Calos Eduardo Fonseca Becerra.


Dra. ANGELA MARIA SALCEDO RESTREPO
Presidente Comité de Ética Bioética e Investigación.