



**BUAP**

**Facultad de Medicina**

**Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los  
Poderes del Estado de Puebla.**

**“Uso de corticoides antenatales para disminuir las complicaciones respiratorias  
en prematuros pre término tardío”**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en  
Ginecología y Obstetricia**

**Presenta:**

**Alberto González González**

**Director**

**Dr. Carlos Arturo Silva Xilotl**

**Asesor**  
**Dr. Miguel Ángel Martínez Romero**

**H. Puebla de Z. Noviembre 2018**



**BUAP**

Facultad de Medicina

Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes  
del Estado de Puebla.

“Uso de corticoides antenatales para disminuir las complicaciones respiratorias en  
prematuros pre término tardío”

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidades en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Alberto González González

Director

Dr. Carlos Arturo Silva Xilotl

Asesor

Dr. Miguel Ángel Martínez Romero



H. Puebla de Z. Noviembre 2018

Autorización.

Este trabajo fue realizado en el Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla bajo la dirección del Dr. Carlos Arturo Silva Xilotl y del Dr. Miguel Ángel Martínez Romero con el título “Uso de corticoides antenatales para disminuir las complicaciones respiratorias en prematuros pre término tardío” por el Dr. Alberto González González. Hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

---

Asesor experto.

Dr. Carlos Arturo Silva Xilotl  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Subespecialista en Medicina Materno Fetal

---

Asesor metodológico.

Dr. Miguel Angel Martinez Romero.  
Especialista en Epidemiología.  
Maestro en Salud Pública.

---

Dra. Maria Silvia Coral Arminio Barrios  
Jefa de Enseñanza e investigación del ISSSTEP

Agradecimientos.

**A mis padres.** Por acompañarme en cada paso que doy, por su apoyo incondicional y amor infinito que me llevo a ser lo que soy hoy, los amo.

**A mis hermanas.** Por ser amigas incomparables y compañeras de mil historias, por darme siempre un motivo para reír y ser feliz, las quiero.

**A ti Irma.** Por ser el amor de mi vida, por todo el apoyo que me das desde el primer momento, la comprensión, las porras, los desvelos y por ese cariño incondicional que me impulsa a ser mejor cada día, te amo.

**A mi familia.** Por creer en mi y tenderme su mano siempre que pueden. A los que ya no están, porque llevo siempre un poco de ustedes conmigo, gracias por su sabiduría.

**A mis maestros.** Por enseñarme no solo en el ambito intelectual, también en el moral, porque las palabras precisas de un maestro siempre van a determinar el camino de un alumno. Si logro ser la mitad de buen médico de lo que son ustedes, sere muy afortunado.

**A mis compañeros.** Miguel, Zhiulim y Zaret por ser más que eso, por convertirse en mi otra familia, confidentes y cómplices, los quiero y los admiro mucho mis hermanos. Al resto de los residentes por quererme y respetarme como yo lo hago, no pude haber encontrado mejores que ustedes, siempre los llevaré en mis recuerdos y corazón.

**A mis amigos.** Fer, Alfonso, Alejandro, Osvaldo, por aguantar tantas veces la frase “No puedo tengo guardia” y darme soporte emocional y mental.

A todos ustedes mis infinitas gracias y mi admiración profunda.

## INDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>13</b>
4.1. Hipótesis	13
4.1.1. Nula	13
4.1.2. Alternativa	13
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
5.1. General	14
5.2. Particulares	14
<b>6. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>15</b>
6.1. Tipo y características del estudio	15
6.2. Ubicación espacio-temporal	15
6.3. Definición del universo de trabajo	15
6.3.1. Población elegible	15
6.4. Definición de unidades de observación y del grupo control	15
6.4.1. Criterios de inclusión	15
6.4.2. Criterios de exclusión	16
6.4.3. Criterios de eliminación	16
6.5. Estrategia de muestreo	16
6.5.1. Tamaño de la muestra	16
6.5.2. Tipo de muestreo	16
6.6. Definición de variables y unidades de medición	17
6.7. Análisis estadístico.	21
<b>7. BIOÉTICA</b>	<b>22</b>
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>9. DISCUSION</b>	<b>29</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>
<b>12. ANEXOS</b>	<b>33</b>

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los bebés nacidos entre las semanas 34 y 36 de gestación (prematuros tardíos) corren un mayor riesgo de complicaciones respiratorias que aquellos nacidos a las 37 semanas o posterior. Se ha propuesto que la betametasona administrada a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío disminuye los riesgos de morbilidad neonatal, reduciendo los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales y generando un menor gasto.

**OBJETIVO:** Evaluar la disminución de complicaciones respiratorias en prematuros pre término tardío dentro de las primeras 72 hrs de vida como resultado del uso de corticoides antenatales.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron en el estudio pacientes con embarazos únicos de 34 semanas 0 días a 36 semanas y 5 días que tenían alto riesgo de parto durante el período pre término tardío que acudían al servicio de urgencias del período Marzo 2017 a Febrero 2018. El tipo de estudio fue de intervención tipo ensayo de campo. Las participantes recibieron dos inyecciones de betametasona con 24 hrs de diferencia entre cada dosis. Se incluyeron a aquellas con esquema completo de Betametasona y nacimiento del producto entre las 24 hrs y hasta 7 días después de aplicado el esquema, sin importar la vía de nacimiento. El resultado principal consistió en observar si el recién nacido requirió ventilación a presión positiva, oxígeno suplementario o ventilación mecánica dentro de las 72 horas después del nacimiento.

**RESULTADOS:** Se realizó el estudio con 54 pacientes de las cuales tan solo 3 bebés (5.5%) requirieron oxígeno suplementario. Al aplicar una  $X^2$  como prueba de significancia estadística encontramos una  $p < 0.05$  para esta variable. En conclusión, la administración prenatal de betametasona a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío disminuyó la necesidad de apoyo respiratorio y complicaciones respiratorias graves durante las primeras 72 hrs de nacimiento con

la consecuente disminución de uso de surfactante, reanimación y estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

## 2. INTRODUCCIÓN

El parto pre término tardío se define como el nacimiento del producto entre las 34 semanas a 36 semanas 6 días de gestación y representa 70% de todos los nacimientos prematuros.<sup>1</sup> Los bebés nacidos en este periodo han sido considerados suficientemente maduros para ser tratados de forma similar a los recién nacidos a término. Mientras que para muchos de estos niños los resultados son buenos, ahora se reconoce que la maduración significativa ocurre durante las últimas semanas de gestación, poniendo a los recién nacidos prematuros tardíos en un mayor riesgo de resultados adversos en la salud en el período neonatal y más allá dado que el desarrollo alveolar comienza a las 36 semanas de gestación y continúa en la vida postnatal.

El parto pre término tardío interrumpe el desarrollo respiratorio normal en el útero y la inmadurez relativa se ve agravada por factores perinatales adversos asociados, estos incluyen el aumento de las tasas de cesárea, aumento de las tasas de retraso del crecimiento intrauterino y factores maternos asociados, incluidos los trastornos hipertensivos, la diabetes y el tabaquismo. Esto es importante ya que el desarrollo de los pulmones de la vida temprana es cada vez más reconocido como un determinante de la salud respiratoria posterior.<sup>2</sup>

### 3. ANTECEDENTES

Los recién nacidos prematuros tardíos son más propensos a necesitar ventilación mecánica y corren mayor riesgo de morbilidad respiratoria neonatal, incluido el síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, hipertensión pulmonar persistente, apnea, neumotórax y neumonía. Estudios recientes que comparan los resultados neonatales de prematuros tardíos con neonatos a término confirman que los recién nacidos prematuros tardíos tienen tasas más altas de morbilidad respiratoria y que es más probable que requieran apoyo respiratorio o terapia con surfactante<sup>2</sup> sin mencionar que los prematuros tardíos tienen mayor riesgo de otro tipo de problemas médicos en el periodo neonatal como inestabilidad de la temperatura, hipoglicemias, ictericia, dificultad para la alimentación e hiperbilirrubinemia.<sup>3</sup>

Las complicaciones neonatales también tienen gran impacto económico. Un estudio realizado en California, Estados Unidos, observó que los costos hospitalarios neonatales alcanzaron los \$202,700 dólares en promedio para un nacimiento a las 25 semanas, cayendo a \$2,600 dólares para un recién nacido de 36 semanas y \$1,100 dólares para un recién nacido a las 38 semanas. De igual forma se demostraron excesivos costos para nacimientos entre las 34 y 37 semanas comparados con los nacidos a las 38 semanas.<sup>3</sup>

El uso de corticoides prenatales ha logrado grandes beneficios al ser utilizado adecuadamente, introducido por primera vez como terapia prenatal en 1972 por Liggins y Howie quienes observaron que los corticoesteroides aceleraban la maduración pulmonar en fetos de carneros prematuros reduciendo la frecuencia de dificultad respiratoria y de mortalidad neonatal si el parto se retrasaba durante por lo menos 24 hrs después de iniciar la administración del medicamento. En

1995 la National Institutes of Health recomendó el uso de corticoesteroides para maduración pulmonar fetal en amenaza de parto pre término; en una reunión de seguimiento en el 2000 se llegó a la conclusión de que era adecuado administrarlos en los embarazos complicados con hipertensión, diabetes, gestación múltiple, restricción del crecimiento fetal e hidropesía fetal. Otros autores dedicados al estudio de la maduración pulmonar fueron Roberts y Daziel en el 2006 con resultados similares.<sup>4</sup>

Se han utilizado 2 tipos de corticoides: betametasona y dexametasona, los cuales molecularmente son similares y cuya actividad biológica es idéntica. Ambas atraviesan fácilmente la placenta y poseen mínima actividad mineralocorticoidea e inmunosupresora sin embargo tomando en cuenta que la dexametasona utiliza sulfitos como preservante, componente que se ha asociado a mayor incidencia de leucomalacia periventricular, se prefiere el uso de betametasona. El beneficio óptimo comienza 24 horas después de la iniciación de la terapia y dura 7 días. Se ha descrito que el efecto continúa posterior a 7 días, pero con menor intensidad. La evidencia actual sugiere una reducción principalmente en mortalidad, síndrome de diestres respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante aun si el tratamiento se ha iniciado antes de 24 horas del parto.<sup>5</sup>

Los corticoides administrados durante el embarazo se unen a las proteínas transportadoras en la circulación materna dándose una distribución materno-fetal compleja que involucra equilibrio entre la forma unida y la libre. La betametasona y dexametasona se unen menos a las globulinas si se comparan a otros esteroides. La enzima beta hidroxisteroide deshidrogenasa presente en la placenta, tiene como función limitar el acceso de esteroides maternos al feto inactivándolos, pero en relación a beta y dexametasona, la enzima tiene poca afinidad. La forma libre del esteroide se une a un receptor específico, donde la presencia de este receptor

determina que un tejido responda o no al esteroide y su número limita la concentración hormonal máxima a medida que los receptores son ocupados.<sup>5</sup> Los corticoides actúan en las células epiteliales y del mesénquima y modifican el desarrollo estructural y la diferenciación celular. Estimulan la diferenciación de las células epiteliales y los fibroblastos, así como la síntesis y secreción de surfactante en los neumocitos tipo II.<sup>6</sup> El aumento en la velocidad de transcripción se inicia aproximadamente una hora después de la administración intramuscular del esteroide. El máximo incremento en el contenido de ARNm y proteínas se da entre 24- 48 horas, respectivamente. Por tal motivo el beneficio es máximo si el parto se da después de 48 horas de la primera dosis.<sup>5</sup> Tras su administración se observa un incremento de la distensibilidad pulmonar fetal y del volumen máximo, una disminución de la permeabilidad vascular y una mayor depuración de agua. Inducen la síntesis de todos los componentes conocidos del surfactante e incrementan el porcentaje de fosfatidilcolina saturada. También promueven la diferenciación y maduración celular en otros órganos y sistemas como el intestino, encéfalo, páncreas y piel.<sup>6</sup> La dosis recomendada ocupa 75% de los receptores, lo que produce respuesta en órganos blanco cerca del máximo, por tanto no se justifica dosis más alta.<sup>5</sup>

El uso de dosis repetidas de corticoesteroides ha sido objeto de estudio para distintos autores como por ejemplo en el año 2007 donde Crowther et al. estudiaron el efecto de dosis semanales de 11.4 mg Betametasona sin encontrar efectos adversos en lactantes de hasta 2 años de seguimiento, contrario a los resultados obtenidos por Wapner en el mismo año utilizando dos dosis semanales de 12 mg de Betametasona cada 24 hrs con lo que aumentó considerablemente la tasa de parálisis cerebral.<sup>10</sup> Una revisión de Cochrane publicada en 2015 refiere que los beneficios a corto plazo observados para los recién nacidos apoyan el uso de dosis repetidas de corticoesteroides prenatales para mujeres que han recibido

un curso inicial de maduración pulmonar siete días antes y que siguen en riesgo de parto prematuro. Las dosis repetidas de estos medicamentos, administrados a mujeres en riesgo de parto prematuro, en comparación con dosis únicas, reducen la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en un 17% y el riesgo de problemas de salud graves en las primeras semanas de vida.<sup>7</sup> Las dosis repetidas se asociaron también a una reducción del uso de asistencia respiratoria mecánica, menor necesidad de oxígeno suplementario, menor utilización de tratamiento inotrópico, menor uso de agentes tenso activos y un riesgo menor de persistencia del ductus.

Estos efectos no se asociaron a un incremento de la morbilidad materna, dígame incremento corioamnioitis o sepsis puerperal, además de que la probabilidad de un parto por cesárea fue la misma entre ambos grupos de tratamiento.<sup>6</sup>

Aunque el uso de corticoesteroides prenatales antes de las 34 semanas de gestación es una práctica estándar para las mujeres con alto riesgo de parto en los próximos 7 días, este tratamiento no se ha recomendado para mujeres durante el parto prematuro tardío debido a la falta de datos de apoyo de los ensayos controlados aleatorios.<sup>1</sup> Un taller en 2005 recomendó reorientar la investigación para evaluar a los bebés que nacen entre 34 y 36 semanas de gestación, en particular para responder a la pregunta de si los glucocorticoides prenatales son beneficiosos en esta población.

Actualmente, el 8% de todos los partos ocurren en el período pre término tardío. Por lo tanto, los efectos potenciales de salud pública y económicos de disminuir la tasa de complicaciones asociadas con la prematuridad tardía por la administración de glucocorticoides prenatales son considerables.<sup>8</sup>

Dada la evidencia mostrada se realizó un estudio multicéntrico y aleatorizado en el que participaron mujeres con un embarazo único a las 34 semanas 0 días a 36 semanas 5 días de gestación que presentaron un alto riesgo de parto durante el período pre término tardío. Los participantes fueron asignados a recibir dos inyecciones de betametasona o placebo con 24 horas de diferencia. Las complicaciones respiratorias severas, la taquipnea transitoria del recién nacido, el uso de surfactante y la displasia broncopulmonar ocurrieron significativamente menos frecuentemente en el grupo de betametasona.<sup>8</sup> Por otro lado, una revisión sistemática con meta-análisis analizó seis ensayos, que incluyeron embarazos simples con 34.0-36.6 semanas de gestación y con riesgo de parto prematuro inminente en el momento del ingreso al hospital y mujeres sometidas a cesárea programada a  $\geq 37$  semanas. En general, los lactantes de madres que recibieron corticoesteroides prenatales a  $\geq 34$  semanas tuvieron un riesgo significativamente menor de síndrome de diestres respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido, uso de surfactante y ventilación mecánica, un tiempo de recepción de oxígeno significativamente menor, menor concentración de oxígeno inspirado, menor estancia en una unidad de cuidados intensivos neonatales y mayores puntuaciones de APGAR en comparación con los controles.<sup>9</sup> Ambos estudios concluyen que los esteroides utilizados en el periodo pre término tardío disminuyen la morbilidad respiratoria.<sup>8,9</sup>

Debido a esto recientemente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda el uso de corticoides prenatales para mujeres con riesgo de parto prematuro de más de 34 semanas de gestación, pero no para las mujeres sometidas a cesárea electiva a término, mientras que el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Inglaterra recomiendan el uso de corticoides prenatales a todas las mujeres que serán sometidas a una cesárea electiva a edades gestacionales menores o iguales a 38.6 semanas<sup>10</sup>, medidas que se pueden implementar

próximamente a nuestras guías de práctica clínica considerando la información actual.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los prematuros tardíos se han tratado desde siempre como recién nacidos a término, generalmente guiados por características similares como son el peso y la talla, dejando pasar por alto el riesgo de mortalidad y morbilidad que esta condición representa, teniendo en cuenta que estos recién nacidos presentan tasas de complicación elevadas en distintos órganos y sistemas, en especial a nivel respiratorio, lo que ocasiona atención especializada por parte del personal médico de pediatría, así como insumos y espacio hospitalario en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Estudios recientes proponen el uso de corticoesteroides de manera prenatal en pre términos tardíos para reducir la morbilidad en estos recién nacidos.

¿El uso de corticoesteroides antenatales disminuye las complicaciones respiratorias en los prematuros tardíos?

### 4.1. Hipótesis

#### 4.1.1. Nula

El uso de corticoesteroides antenatales NO disminuye las complicaciones respiratorias en los prematuros, pre término tardío

#### 4.1.2. Alterna

El uso de corticoesteroides antenatales disminuye las complicaciones respiratorias en los prematuros pre término tardío.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. General

Evaluar la necesidad de ventilación a presión positiva, oxígeno suplementario o ventilación mecánica, muerte fetal o neonatal dentro de las 72 horas después del nacimiento como resultado del uso de corticoides antenatales.

### 5.2. Particulares

- Evaluar con el puntaje de Silverman datos de dificultad respiratoria al nacimiento y a los cinco minutos de vida.
- Identificar las semanas de desenlace obstétrico.
- Describir la vía de nacimiento.
- Describir la presencia de Síndrome de Distres Respiratorio, Taquipnea Transitoria del Recién Nacido o apnea en el neonato.
- Identificar las reacciones adversas a la Betametasona.

## 6. MATERIAL Y METODOS

### 6.1. Tipo y características del estudio

- o Analítico.
  - Estudio de Intervención tipo ensayo de campo.

### 6.2. Ubicación espacio-temporal

- o El estudio se llevó a cabo en el Hospital del ISSSTEP, en el periodo 2017-2018.

### 6.3. Definición del universo de trabajo

#### 6.3.1. Población elegible

- Pacientes embarazadas entre las 34 y 36.5 semanas.

### 6.4. Definición de unidades de observación y del grupo control

#### 6.4.1. Criterios de inclusión

- Embarazadas entre las 34 y 36.6 semanas con diagnóstico clínico y ecográfico de parto pre término.
- Pacientes con ruptura prematura de membranas.
- Pacientes con complicaciones obstétricas o médicas en las cuales se prevé empeoramiento de su estado que conduce a una alta probabilidad de parto pre término tardío entre 24 horas y 7 días.
  - Hipertensión de difícil control.
  - Colestasis sintomática de difícil control.
  - Oligohidramnios.
  - Restricción del crecimiento intrauterino.

- Preeclampsia.

#### 6.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con un ciclo previo de betametasona.
- Pacientes con contraindicación para el uso de betametasona.
- Pacientes con diabetes.
- Pacientes con datos de corioamnioitis u alguna otra infección sistémica.
- Feto con malformaciones no compatibles con la vida.

#### 6.4.3. Criterios de eliminación

- Nacimiento antes de completar ciclo de medicamento.
- Pacientes que decidan alta voluntaria previo al nacimiento.
- Nacimiento después de 7 días de aplicado el esquema.

### 6.5. Estrategia de muestreo

#### 6.5.1. Tamaño de la muestra

- Por cuota o conveniencia

#### 6.5.2. Tipo de muestreo

- Tipo de muestreo no probabilístico

## 6.6. Definición de variables y unidades de medición

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO, ESCALA Y MEDICIÓN
Edad Gestacional	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla	Sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo	Cuantitativa/continua 28.0, 28.1,28.2,....34.6 semanas de gestación
Parto pre término	Definido como aquel que tiene lugar a partir de la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500 gr y que respira o manifieste signos de vida	Semana en que se presenta el desenlace obstétrico	Cuantitativa/continua 20.1, 28.1, 28.2, ....36.6 semanas de gestación

Corticoesteroides	Sustancia que favorecen el catabolismo de proteínas, ayudan a regular o tratar inflamaciones, benefician al metabolismo de hidratos de carbono y contribuyen a reforzar el sistema inmunitario.	Uso de Betametasona a dosis de 12 mg intramuscular cada 24 hrs por dos días	Cualitativa/Nominal Si/no
Escala de Silverman	Examen que valora la dificultad respiratoria de un recién nacido, basado en cinco criterios	Escala para determinar si existe dificultad respiratoria en el recién nacido	Cualitativa/Ordinal Ver anexo 1
Síndrome de diestres respiratorio	Cuadro agudo de dificultad respiratoria que se produce por déficit de surfactante	Recién nacido pre término con los siguientes datos: taquipnea, severa disnea, cianosis, hipoxemia refractaria a la terapia con oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alveolares difusos	Cualitativa /Ordinal Ver anexo 2

Complicaciones	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.	Efecto adverso que se presenta por causa de enfermedad grave o procedimiento médico o quirúrgico y que empeora el pronóstico del paciente.	Cualitativa/nominal Bradicardia e hipoxia transitoria Hipo-hipertensión arterial Hemorragia pulmonar Conducto arterial persistente Infección Enfisema intersticial Neumotórax Neumonía Síndrome de aspiración meconial
----------------	--	--	---

Reacción adversa a medicamentos	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.	Alteración que aparece en la paciente posterior a la aplicación de la betametasona	Cualitativa /nominal Cushing, hiperglucemia, glucosuria, hipertensión intracraneal benigna, hipertensión, edema, hipocalemia, osteoporosis, hipertiroidismo, parestias, catarata, alopecia, hipertriosis, decoloración cutánea, dermatitis perioral
Vía de nacimiento	Salida del feto a través del canal del parto o a través de las paredes uterinas y de la pared abdominal de la madre.	Obtención del feto por vía vaginal o abdominal	Cualitativa/ nominal Parto, cesárea



### 6.7. Análisis estadístico.

Los datos se capturan en un formato diseñado para el estudio, estos se capturan en una base de Excel, se analizarán en el paquete estadístico IBM-SPSS Statistics 21, se obtendrán medidas de tendencia central (media o mediana), medidas de desviación (desviación estándar), medidas de resumen (porcentaje), así mismo se realizará prueba de significancia estadística de X<sup>2</sup>. Los resultados obtenidos se presentarán en cuadros y gráficos.

## 7. BIOÉTICA

Este estudio se desarrolló de acuerdo a los lineamientos establecidos en la normatividad internacional vigente y de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1964 revisada en el 2004 por lo que:

La información obtenida es manejada con confidencialidad.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, esta es una investigación sin riesgo alguno para las personas sometidas a este estudio, ya que la información que se obtendrá de las pruebas no atenta de ninguna manera contra la integridad física ni moral de la paciente.

### 7.1. Consentimiento informado

Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los recién nacidos prematuros tardíos presentan tasas de complicación elevadas en distintos órganos y sistemas, en especial a nivel respiratorio, lo que ocasiona atención especializada por parte del personal médico de pediatría, así como insumos y espacio hospitalario en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

- OBJETIVO DEL ESTUDIO

Este trabajo busca mejorar el pronóstico y reducir gastos institucionales mediante el uso de betametasona como inductor de madurez pulmonar en los recién nacidos en el periodo pre término tardío

- BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Mejorar el pronóstico neonatal del producto.

- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le aplicaran 12 mg de Betametasona intramuscular cada 24 hrs por dos días

- RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Para la madre.

- Supresión reversible del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal, manifestaciones de Cushing, hiperglucemia, glucosuria, hipertensión intracraneal benigna, hipertensión, edema, hipocalemia, osteoporosis, hipertiroidismo, aumento de LDL y triglicéridos, úlcera péptica, parestesias, catarata, alopecia, hipertrichosis, decoloración cutánea, dermatitis perioral.

Para el feto.

- Leucomalacia periventricular

- ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el investigador.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_

La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

Firma del investigador Fecha

## 8. RESULTADOS

### Características de las participantes.

El reclutamiento comenzó en Marzo de 2017 y concluyó en Abril de 2018. De las 78 mujeres que se sometieron a las pruebas de detección, 64 participantes fueron elegibles para administrar betametasona. La razón más común para la exclusión fue la expectativa de que el parto se realizaría dentro de las siguientes 24 horas, lo que se determinó en 8 de 14 mujeres (57.1%) que no cumplían con los criterios de inclusión (Figura 1).

### Cumplimiento y efectos secundarios.

Un total de 54 de 64 mujeres (84.3%) recibieron las dos dosis previamente especificadas en el estudio. De las 10 mujeres que no recibieron una segunda dosis, 6 (60 %) presentaron nacimiento antes de 24 horas, 2 pacientes más tuvieron parto posterior a 7 días de aplicada la segunda dosis, en una existió un error del staff médico por lo que no se colocó el esquema completo y una más decidió declinar la segunda aplicación por consejería de un familiar.

El efecto adverso encontrado fue una reacción local en el sitio de la aplicación en un total de 3 pacientes del total de las incluidas, 2 después de la primera inyección y 1 después de la segunda sin encontrar significancia estadística para estas situaciones ( $P= 0.1$ ).

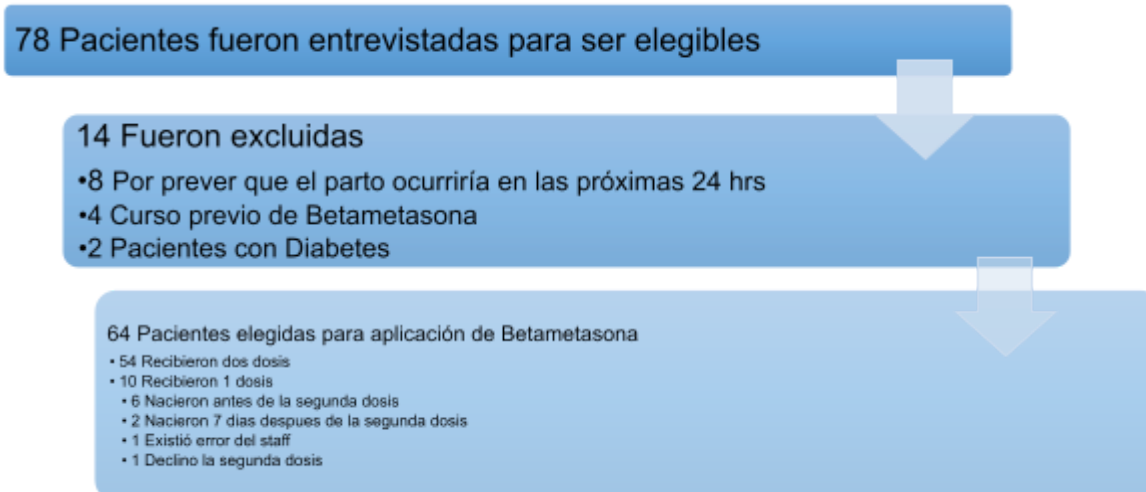


Figura 1. Detección y seguimiento de las pacientes

**Tabla 1.** Características de los pacientes.

Características	Betametasona
Indicación para entrar en el estudio	N= 64
Trabajo de parto pre término	24
Ruptura de membranas	14
Oligohidramnios	11
Hipertensión o preeclampsia	9
Restricción del crecimiento intrauterino	2
Otros	4
Edad gestacional al entrar al estudio	
34-35 semanas	18
35-36 semanas	24
>36 semanas	22
Promedio de la edad materna	32.4
Nulíparas	19

### Resultados neonatales

El resultado principal consistió en observar si el recién nacido requirió ventilación a presión positiva, oxígeno suplementario o ventilación mecánica, muerte fetal o neonatal dentro de las 72 horas después del nacimiento. La tasa de resultado primario fue de 5.5 % ( $P < 0.05$ ). Se excluyó un paciente de los resultados primarios dado que presentó una anomalía cardíaca congénita que fue

diagnosticada posterior al nacimiento. Es destacable que fuera del paciente antes comentado no se encontraron complicaciones respiratorias graves que ameritaran aplicación de surfactante, utilización de CPAP o ventilación mecánica.

No hubo mortinatos ni muertes neonatales en 72 horas. El resultado predominante fue la presencia de síndrome de diestres respiratorio, el cual presentaron los 3 pacientes sin embargo uno de ellos presento apnea primaria por lo que se aplicaron maniobras de reanimación neonatal avanzadas, en este caso un ciclo de ventilación a presión positiva. El promedio de semanas de gestación al momento del nacimiento se calculó en 35.4 para los bebés de las pacientes que concluyeron el estudio. Una perspectiva más amplia de la situación de los pacientes al momento del nacimiento se plasma en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Pacientes con resultados respiratorios adversos.

Paciente	Semanas de desenlace obstétrico	Vía de nacimiento	APGAR		Silverman	
			1'	5'	1'	5'
A	35.1	Cesárea	7	8	2	2
B	34.4	Parto	7	7	3	2
C	35.3	Cesárea	7	8	2	2

Cinco bebés se ingresaron al área de cuidados intensivos neonatales, de ellos, uno falleció antes del alta hospitalaria, este fue el mismo que presento la cardiopatía congénita.

En cuanto a los pacientes restantes, el 60% de los ingresos se relacionaron en mayor medida a la macrosomía, esto debido a que presentaron distocia de hombros con fractura de clavícula e hipoglucemias que requirieron atención especial y observación por 24-72 hrs. El paciente restante fue considerado por el servicio de pediatría como de alto riesgo para padecer sepsis, requiriendo de toma de laboratorios y antibiótico terapia. No se encontró significancia estadística que indique que estas complicaciones están ligadas a la aplicación del tratamiento.

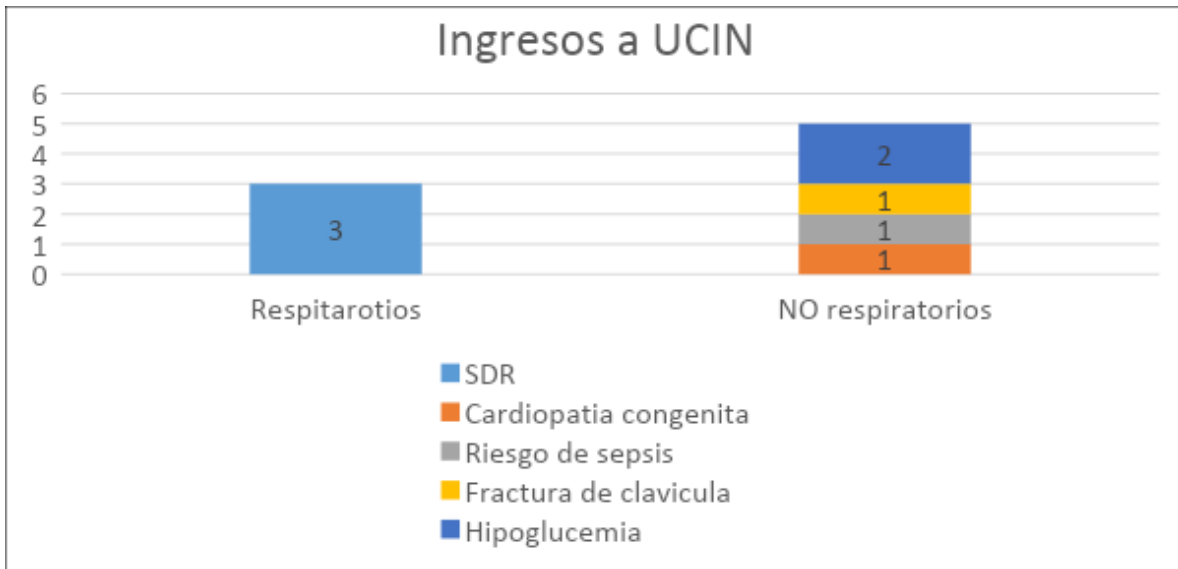


Figura 2. Ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

### Resultados maternos.

Solamente una paciente presentó ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos debido a complicaciones relacionadas a preeclampsia con criterios de severidad. No se encontraron efectos secundarios indeseables a la aplicación de la betametasona, tampoco eventos adversos reportados en algunas publicaciones como la presencia de corioamnioitis o endometritis.

La tasa de parto por cesárea fue de 68.5%, donde la indicación más frecuente fue oligohidramnios y preeclampsia (Figura 3), esta tasa coincide con el promedio general de nuestra unidad hospitalaria. La estancia intrahospitalaria no se modificó para las pacientes post parto, solamente las pacientes con alteraciones hipertensivas extendieron en promedio un día su estancia para vigilancia.

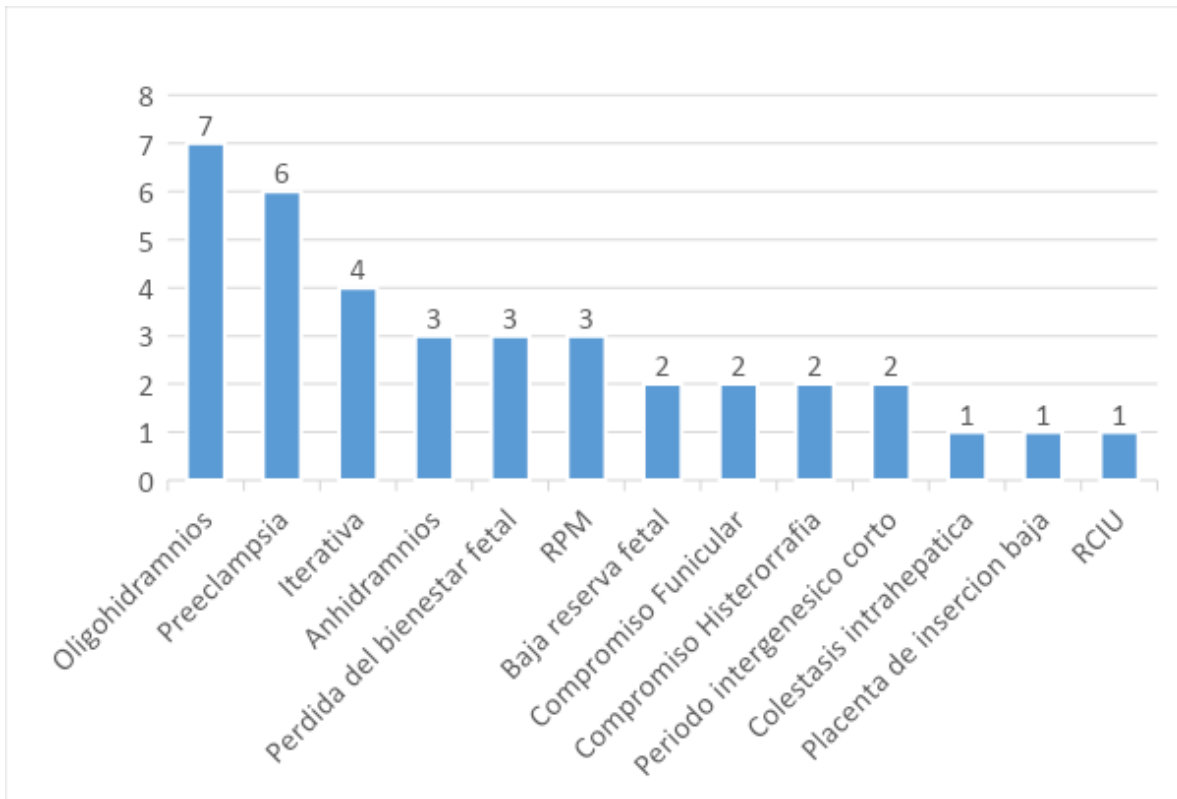


Figura 3. Indicaciones de los nacimientos vía cesárea.

## 9. DISCUSION

En este estudio de intervención tipo ensayo de campo encontramos que la administración prenatal de betametasona a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío presento una proporción muy disminuida de necesidad de apoyo respiratorio sustancial durante las primeras 72 horas después del nacimiento con respecto a lo reportado en la literatura.

La administración de betametasona también resultó en la nulidad de complicaciones respiratorias graves, taquipnea transitoria del recién nacido y displasia broncopulmonar, además de que no se necesitó del uso de surfactante, se disminuyó la necesidad de maniobras avanzadas de reanimación y el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales en comparación a lo reportado en estudios anteriores. Los beneficios se encontraron a pesar del reto que conlleva predecir el momento del parto, afortunadamente se logró administrar dos dosis de los medicamentos del estudio al 84% de los participantes.

Estos hallazgos son consistentes con los resultados del ensayo Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS), en el cual las mujeres fueron asignadas al azar en dos grupos para recibir glucocorticoides antenales o no en el momento de la cesárea electiva a término. Describieron una reducción significativa en la tasa de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales por complicaciones respiratorias en el grupo de betametasona (riesgo relativo, 0,46; IC del 95%, 0,23 a 0,93).<sup>11</sup> El tratamiento con betametasona en pacientes sometidos a una cesárea programada a término se ha convertido en el estándar de atención en el Reino Unido. Dos ensayos aleatorios más pequeños han evaluado específicamente el uso de betametasona en el período prematuro tardío para prevenir los resultados respiratorios neonatales adversos<sup>12,13</sup>. Sin embargo, estos estudios no fueron concluyentes, ya que no tenían suficiente poder<sup>12</sup>, tuvieron una

pérdida sustancial de seguimiento<sup>13</sup>, y tenía exclusiones después de la aleatorización.<sup>12</sup>

La administración de betametasona no incremento las tasas de infección periparto materna o neonatal, pero si presentaron una proporción del (3%) en recién nacidos que presentaron hipoglucemias la cual es una complicación neonatal prematura tardía común.<sup>14</sup> No se informaron eventos adversos relacionados con la hipoglucemia asociados con una mayor duración de la estancia hospitalaria. Los bebés con hipoglucemia fueron dados de alta en promedio 2 días después que los que no tenían hipoglucemia. Pocos ensayos de glucocorticoides prenatales han incluido información sobre hipoglucemia neonatal. Sin embargo, el ensayo original de glucocorticoides prenatales no mostró diferencias significativas entre los grupos en las tasas de hipoglucemia neonatal.<sup>15</sup>

Nuestro protocolo de estudio no permitió el uso de otras intervenciones prenatales, como la tocólisis, por lo que pudimos determinar si la diferencia en el resultado primario se debió al uso de betametasona prenatal. Aunque retrasamos 12 horas el inicio de oxitocina para inducto-conducción del trabajo de parto en mujeres con ruptura de membranas que tuvieron contracciones o cuya dilatación cervical fue de 3 cm o más, no encontramos aumento en las tasas de complicaciones infecciosas maternas o neonatales.

## 10. CONCLUSIONES

La administración de betametasona en mujeres con riesgo de parto prematuro presentó una tasa de complicaciones respiratorias en los recién nacidos menor a la reportada en la literatura. La mayoría de nacimientos se dieron vía abdominal a las 35.4 semanas en promedio, sin embargo, el porcentaje coincide con el de nuestra unidad hospitalaria en general por lo que no se considera que la aplicación del medicamento sea causa para aumento de nacimiento por cesárea. La

administración de betametasona no aumentó las tasas de otras complicaciones maternas o neonatales y no se presentaron reacciones adversas ligadas a la aplicación del medicamento.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Smfm MM, Committee P. corticosteroids in the late preterm birth period. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):B13-B15. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.013.
2. Moss TJM. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(3):280-284. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04359.x.
3. Garcia JB. Antenatal corticosteroids versus placebo in late preterm infants: multicenter randomized trial. 2015;345678(10).  
<http://dugi-doc.udg.edu/handle/10256/10764>.
4. Cunningham FG. *Williams Obstetricia*. 23rd ed. (Twickler DM, Wendel GDJ, eds.). Ciudad de Mexico: McGraw Hill; 2011.
5. Palazón XA. Corticoides prenatales : Beneficios y riesgos asociados a su uso indiscriminado. 2006;1(1):69-71.
6. proSEGO. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. [www.prosego.com](http://www.prosego.com).
7. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(6):CD003935. doi:10.1002/14651858.CD003935.pub3.
8. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1516783.
9. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2016;355:i5044. doi:10.1136/bmj.i5044.
10. Revistas R De. Revista de Revistas Uso de corticoides antenatales en fetos

de término o cercanos al término : revisión sistemática y meta-análisis de estudios aleatorizados controlados ( 1 ). 2016;81(6):546-548.

11. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. 2005;06(August):1-6. doi:10.1136/bmj.38547.416493.06.
12. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The Effect of Antenatal Steroids on Fetal Lung Maturation between the 34th and 36th Week of Pregnancy. 2010:95-99. doi:10.1159/000295898.
13. Maria A, Porto F, Coutinho C, Correia JB, Ramos MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants : randomised. 2011. doi:10.1136/bmj.d1696.
14. Harris DL, Hons M, Weston PJ, Harding JE. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *J Pediatr*. 2012;161(5):787-791. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.022.
15. Howie RN. A CONTROLLED TRIAL OF ANTEPARTUM TREATMENT FOR PREVENTION OF THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS. 2015;50(4).

## 12. ANEXOS

### Anexo 1

# Test Silverman anderson

Signo	0	1	2
Elevación del tórax y el abdomen	Sincronizado	Poca elevación en inspiración	Desbalance tóraco-abdominal
Tiraje costal	No existe	Apenas visible	Marcado
Retrac. Xifoidea	Ausente	Apenas visible	Marcada
Aleteo nasal	Ausente	Mínimo	Marcado
Quejido	Ausente	Audible con estetoscopio	Audible sin estetoscopio

Puntaje	Dificultad respiratoria	Pronóstico
0	No dificultad respiratoria	Excelente
1 – 4	Ausente o leve	Satisfactorio
5 – 7	Moderada	Grave
8 – 10	Severa	Muy grave

### Anexo 2

**TABLA 3. NUEVA DEFINICIÓN DE BERLÍN DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO**

	Leve	Moderado	Grave
Tiempo de inicio	Inicio dentro de 1 semana de conocida la injuria clínica o nuevo o deterioro de los síntomas respiratorios		
Imagen torácica*	Opacidades bilaterales -no explicable por derrame, atelectasia pulmonar lobar o pulmonar, o nódulos		
Origen del edema	Falla respiratoria no explicable completamente por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ej. Ecocardiograma) para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.		
Hipoxemia PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	200-300, con PEEP/CPAP ≥5	≤200 - >100, con PEEP ≥5	≤100, con PEEP ≥5

\*Radiografía de tórax o tomografía axial computarizada.

CPAP, *continuous positive airway pressure*; FIO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno; PaO<sub>2</sub>, presión parcial arterial de oxígeno; PEEP, *positive end-expiratory pressure*.