

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Uso y evaluación de la dosis de rescate del corticoide en la maduración pulmonar en prematuros, en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.

Sandra Liliana Medina Poma Med.

**Fabricio González-Andrade MD, PhD.
Director del trabajo de titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Neonatología.

Quito, 29 de enero de 2020

Universidad San Francisco de Quito USFQ
Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación del trabajo de titulación

**Uso y evaluación de la dosis de rescate del corticoide en la
 maduración pulmonar en prematuros, en el Hospital Gineco-
 Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.**

Sandra Liliana Medina Poma Med.

	Firmas
Fabricio González-Andrade, MD, PhD Director del Trabajo de Titulación, Escuela de Especialidades Médicas, Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Luis Eguiguren, MD Vicedecano COCSA / Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas, USFQ.	
Luis Eguiguren, MD Coordinador del Posgrado de Neonatología, USFQ	
Gonzalo Mantilla, MD Decano del Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Hugo Burgos, PhD Decano del Colegio de Posgrados, USFQ	

Quito, 29 de enero de 2020

© Derechos de autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:	_____
Nombre:	Sandra Liliana Medina Poma _____
Código de estudiante:	00203963 _____
C. I.:	110424102-9 _____
Lugar, Fecha	Quito, 29 de enero de 2020 _____

Resumen estructurado

Contexto: se desconoce si existe diferencia entre los neonatos prematuros con el antecedente de haber recibido maduración pulmonar con corticoide o si se utilizó una dosis de rescate.

Objetivo: determinar la diferencia entre los neonatos con maduración pulmonar y los que recibieron una dosis de rescate de corticoide en relación a su tiempo de estancia, requerimiento de ventilación mecánica, uso de surfactante y las complicaciones neurológicas en los recién nacidos hospitalizados en Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.

Métodos: estudio epidemiológico, transversal, observacional. Población: prematuros de 28 – 36 semanas 6 días, con dosis completa de maduración pulmonar versus a los que se añade dosis de rescate. Muestra: 102 casos en cada cohorte. La información fue analizada con el programa estadístico SPSS v 22.0.

Resultados: *Cohorte 1:* con dosis de rescate: Estancia ($p < 0,05$): \bar{X} : $28,4 \pm 21,6$ días. Días de ventilación mecánica invasiva: \bar{X} : $3 \pm 5,7$ días. ($p < 0,05$). Surfactante: 34 (33,3%); ($p > 0,05$). Complicaciones neurológicas: 7 (6,9%); ($p > 0,05$). *Cohorte 2:* Sin dosis de rescate: Estancia ($p < 0,05$): \bar{X} : $21,5 \pm 16,6$ días. Días de ventilación mecánica invasiva: \bar{X} : $1,8 \pm 4,1$ días. ($p < 0,05$). Surfactante: 25 (24,5%) ($p > 0,05$). Complicaciones neurológicas: 2 (2,0%); ($p > 0,05$).

Conclusión: prematuros varones, con peso < 1000 g de 30 a 32 semanas, que utilizaron dosis de rescate de corticoides se encontró un incremento de hemorragia intraventricular (13,7%), convulsiones (6,9%) y leucomalacia (13,7%), asociado a que en la cohorte con dosis de rescate son de menor edad gestacional y menor peso, se debe valorar el riesgo beneficio del uso de dosis de rescate de corticoides.

Palabras clave

Parto prematuro; síndrome de dificultad respiratoria, surfactante pulmonar; labor de parto prematuro; exposición prenatal a corticoide

Abstract

Context: it is unknown if there is a difference between premature infants with a history of having received pulmonary corticosteroid maturation or if a rescue dose was used.

Objective: to determine the difference between infants with pulmonary maturation and those who received a rescue dose of corticosteroid in relation to their time of stay, requirement of mechanical ventilation, use of surfactant and neurological complications in newborns hospitalized in Neonatology of the Isidro Ayora Gynecological-Obstetric Hospital, 2019.

Methods: epidemiological, cross-sectional, observational study. Population: premature infants of 28-36.6 weeks, with full dose of lung maturation versus to which rescue dose is added. Sample: 102 cases in each cohort. The information was analyzed with the statistical program SPSS v 22.0.

Results: Cohort 1: with rescue dose: Stay ($p < 0.05$): \bar{X} : 28.4 ± 21.6 days. Days of invasive mechanical ventilation: \bar{X} : 3 ± 5.7 days. ($p < 0.05$). Surfactant: 34 (33.3%); ($p > 0.05$). Neurological complications: 7 (6.9%); ($p > 0.05$). Cohort 2: No rescue dose: Stay ($p < 0.05$): \bar{X} : 21.5 ± 16.6 days. Days of invasive mechanical ventilation: \bar{X} : 1.8 ± 4.1 days. ($p < 0.05$). Surfactant: 25 (24.5%) ($p > 0.05$). Neurological complications: 2 (2.0%); ($p > 0.05$).

Conclusion: Premature males, weighing < 1000 g from 30 to 32 weeks, who used rescue doses of corticosteroids found an increase in intraventricular hemorrhage (13.7%), seizures (6.9%) and leukomalacia (13.7%), associated with the fact that in the cohort with rescue doses they are of lower gestational age and lower weight, the risk benefit of the use of rescue doses of corticosteroids should be assessed. Male premature babies, weighing < 1000 g from 30 to 32 weeks, which used corticosteroid rescue dose was found an increase in intraventricular hemorrhage (13.7%), seizures (6.9%) and leukomalacia (13.7%), associated with the fact that in the cohort with rescue dose they are younger Gestational and lower weight, the risk benefit from the use of rescue doses of corticosteroids should be assessed.

Keywords

Preterm birth; Respiratory Distress Syndrome, Pulmonary surfactants; Obstetric Labor, Premature; prenatal exposure to corticosteroids

Tabla de contenidos

Hoja de aprobación del trabajo de titulación	2
© Derechos de autor	3
Resumen estructurado	4
Palabras clave	4
Abstract	5
Keywords	5
Introducción	9
Contexto	9
Justificación	13
Sujetos y métodos	16
Diseño del estudio	16
Contexto	16
Muestra	16
Participantes	17
Variables	17
Fuentes, datos, mediciones	18
Sesgos evitados	18
Métodos estadísticos	18
Criterios éticos	19
Resultados	20
Análisis multivariado	26
Discusión	28
Limitaciones	38
Generalización	38
Conclusión	38
Declaración de contribución del autor	38
Declaración de financiación	38
Declaración de conflicto de interés	38
Información adicional	38
Agradecimientos	38
Referencias	40
Anexos	44

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas según la dosis de rescate de maduración pulmonar. Recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.	20
Tabla 2. Distribución de antecedentes prenatales y postnatales según la dosis de rescate de maduración pulmonar. Recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.	21
Tabla 3. Distribución del diagnóstico al ingreso, según dosis de rescate de maduración pulmonar en recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.	23
Tabla 4. Distribución del diagnóstico al egreso, según dosis de rescate de maduración pulmonar en recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.	25
Tabla 5. Análisis multivariado	26

Índice de anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos	44
Anexo 2. Aprobación CEISH-USFQ	46
Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud	49
Anexo 4. Aprobación del protocolo de investigación	50

Introducción

Contexto

Un ciclo único de corticoides prenatales administrados a madres con parto prematuro anticipado mejora la supervivencia, reduce el síndrome de dificultad respiratoria, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular y, no se asoció con ningún efecto adverso significativo para la madre o el feto a corto plazo (1).

La terapia prenatal con corticoides se recomienda en todos los embarazos con parto prematuro amenazado antes de las 34 semanas de gestación, donde se anticipa el cuidado activo del recién nacido. Aunque hay datos limitados de estudios aleatorizados en neonatos con <25 semanas de gestación, los estudios observacionales sugieren que los corticoides prenatales, junto con otras prácticas de tratamiento activo, reducen la mortalidad en las gestaciones tan bajas como 22 semanas (2). En embarazos entre las 34 y 36 semanas de gestación, los corticoides prenatales también reducen el riesgo de morbilidad respiratoria a corto plazo pero no de mortalidad, y existe un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal (3).

Dado el potencial de efectos secundarios a largo plazo, los corticoides no se recomiendan actualmente para mujeres en trabajo de parto prematuro espontáneo después de 34 semanas. Cuando se administran antes de la cesárea electiva, hasta 39 semanas, reducen el riesgo de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales (UCIN) (4), aunque faltan datos de seguimiento sobre los recién nacidos a término expuestos a corticoides prenatales (5).

El intervalo óptimo entre el tratamiento y el parto es más de 24 horas y menos de siete días después del inicio del tratamiento con corticoides; más allá de

14 días, los beneficios disminuyen. Los efectos beneficiosos de la primera dosis de corticoides prenatales comienzan en unas pocas horas, por lo que la dilatación avanzada no debería ser una razón para abstenerse de la terapia y lo mismo puede ocurrir con el sulfato de magnesio (MgSO₄)(6). Los corticoides deben repetirse una o dos semanas después del primer curso para mujeres con amenaza de parto prematuro. Un curso repetido reduce el riesgo de asistencia respiratoria. Sin embargo, disminuye el crecimiento fetal, y las dosis repetidas no reducen la mortalidad (7).

No se ha observado ningún efecto sobre la discapacidad neurosensorial en el seguimiento, pero faltan datos sobre los posibles efectos adversos a más largo plazo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se considere un único ciclo de corticoides si el parto prematuro no ocurre dentro de los siete días posteriores al curso inicial y existe un alto riesgo de parto prematuro en los próximos siete días. Los cursos repetidos administrados después de las 32 semanas de gestación no mejoran los resultados (8).

Hay que señalar que los corticoides son medicamentos con varios efectos secundarios, como el deterioro del crecimiento fetal y placentario, la apoptosis en el cerebro y el aumento de la infección; pero cuando se administran apropiadamente son seguros. El uso de corticoides debe reducirse mediante una evaluación adecuada del riesgo de parto prematuro y evitando la cesárea electiva temprana innecesaria, que es la decisión del obstetra de terminar el embarazo, en una mujer con antecedentes de cesárea anterior. En algunos casos, cuando se necesita una cesárea temprana, el establecimiento de la madurez pulmonar fetal

puede ser mejor que administrar corticoides a todas las mujeres. Hay poca evidencia de que el parto de prematuros por cesárea en lugar de permitir el parto vaginal mejore el resultado (9). Teniendo en cuenta la evidencia disponible, las recomendaciones de las guías europeas de consenso para la prevención de la enfermedad de la membrana hialina en el prematuro, se resumen a continuación (10):

Las madres con alto riesgo de parto prematuro <28-30 semanas de gestación deben ser transferidas a centros perinatales con experiencia en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. Debe ofrecerse un único ciclo de corticoides prenatales a todas las mujeres en riesgo de parto prematuro desde que el embarazo se considera potencialmente viable hasta las 34 semanas de gestación, idealmente al menos 24 h antes del nacimiento. Se puede administrar un ciclo único de corticoides en la amenaza de parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación, si el primer ciclo se administró al menos 1 a 2 semanas antes. El sulfato de magnesio debe administrarse a mujeres en trabajo de parto inminente antes de las 32 semanas de gestación (11).

En las mujeres con síntomas de parto prematuro, se deben considerar las medidas de longitud cervical y fibronectina para evitar el uso innecesario de medicamentos tocolíticos y / o corticoides prenatales. Debe considerarse el uso a corto plazo de medicamentos tocolíticos en embarazos muy prematuros para permitir la finalización de un ciclo de corticoides y / o la transferencia en el útero a un centro perinatal especializado (12).

Existen diferencias entre las guías de práctica clínica europeas y nacionales de atención al recién nacido con dificultad respiratoria. Recomiendan la administración de corticoides prenatales, en embarazos de riesgo, entre las 26 y las 34 semanas, durante dos días y, desaconseja el uso de dosis repetidas, si no se ha producido el nacimiento después de una semana de la última dosis, ya que no ha demostrado beneficios adicionales. Los medicamentos recomendados en estas guías son la Betametasona (12 mg) diarios, durante dos días, por vía intramuscular y la Dexametasona (6 mg) dos veces al día durante dos días. hasta completar cuatro dosis, por vía intramuscular (12,13). A pesar de la evidencia disponible sobre el uso de la maduración pulmonar con corticoides en la amenaza de parto pretérmino, existe una posibilidad de utilizar la dosis de rescate, si no se ha producido el nacimiento después de siete días de la última dosis.

Se ha observado una reducción del 17% de distres respiratorio y de 16% de complicaciones graves asociadas a la prematuridad, en los neonatos con dosis de rescate de corticoides; además, el uso de dosis de rescate, se asocia con reducciones no significativas del peso y la talla del recién nacido, que desaparecen al momento del alta y, que no tienen implicaciones en la primera infancia (14). McKinlay *et al.*,(2) estudiaron los resultados para una o más dosis repetidas de corticoides en recién nacidos y mujeres embarazadas, demostrando que los corticoides disminuyen la incidencia de muerte neonatal, síndromes de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis temprana. El tratamiento prenatal con corticoides aumenta la efectividad de la terapia con surfactante

postnatal. Los corticoides pueden inducir la maduración de los órganos fetales y mejorar la transición a la vida después del parto.

Además, Hutchinson y Hodgden (15), en otra revisión sistemática, mostraron que las mujeres con trabajo de parto prematuro que recibieron un ciclo de corticoides y que todavía están en riesgo de parto prematuro después de siete días, pueden beneficiarse de un dosis de rescate. Los estudios han demostrado beneficios para los resultados neonatales inmediatamente después del parto, y no se han descubierto riesgos a largo plazo en la infancia al comparar las funciones de crecimiento, cardiovasculares y endocrinas. Los riesgos maternos no son diferentes entre los grupos. Por lo tanto, se debe considerar una terapia adicional con corticoides.

Justificación

Se conoce que el parto prematuro es la principal causa de muerte en niños menores de cinco años en todo el mundo, las tasas de supervivencia del neonato prematuro aumento en los países de ingresos altos, todavía mueren neonatos debido a la falta de atención o insumos necesarios en países de ingresos medios y bajos. Por otro lado, el parto prematuro sigue siendo un problema crítico en la mortalidad infantil, en el intento de mejorar la calidad de la atención materna y neonatal se ha empleado la utilización de corticoides antenatales. Pese a esto, la desigualdad en las tasas de supervivencia son muy distintas, en los países de ingresos bajos los prematuros de 32 semanas fallecen por falta de atención factible y rentable mientras que en los países de ingreso alto, casi todos los prematuros sobreviven (16).

Cabe decir que tras la administración de corticoides prenatales entre la semana 24 y 34 los cambios estructurales y bioquímicos que experimentan los neumocitos tanto I como II; se acelera la madurez pulmonar fetal mediante el aumento de la producción de surfactante natural; estos cambios logran a su vez mejore la mecánica pulmonar que da como resultado la disminución de los cuadros de distres respiratorio, utilización de corticoide exógeno.

Al conocer que el beneficio máximo se obtiene tras las primeras 24 horas post-administración hasta los siete días, años atrás se utilizaba como práctica diaria la administración de tratamientos repetidos, práctica que ha entrado en desuso por los efectos adversos que presentaron los productos afectados tanto en su crecimiento como desarrollo fetal (14).

Aunque la administración de corticoides prenatales para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en fetos con menos de 34 semanas de gestación tiene respaldo; que sucede en los recién nacidos que hasta su nacimiento siguen siendo neonatos prematuros y que reciben una dosis de rescate de corticoides, el propósito de determinar si existe diferencia en relación con tiempo de estancia, requerimiento de ventilación mecánica, uso de surfactante y las complicaciones neurológicas (17) es fundamental para el establecimiento de un nuevo régimen farmacológico.

Este nuevo manejo de terapéutica prenatal en cuadros con factores de riesgo de parto prematuro puede llevar a un aumento de la supervivencia de los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer sin necesariamente evidenciar sobrevida acompañada de un aumento de la incidencia de deterioro

neurosensorial, es por ello la importancia de conocer si la utilización de corticoide prenatal como dosis de rescate refleja una evolución menos tórpida de los recién nacidos prematuros (18,19). Se intenta contribuir a la población neonatal para mejorar condiciones de nacimiento y evitar complicaciones neonatales que afectan la vida del individuo, familia y sociedad en general (20).

El objetivo de este trabajo es determinar la diferencia entre los neonatos con maduración pulmonar y los que recibieron una dosis de rescate de corticoide en relación a su tiempo de estancia, requerimiento de ventilación mecánica, uso de surfactante y las complicaciones neurológicas en los recién nacidos hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora en el año 2019.

Sujetos y métodos

Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, transversal y observacional con dos cohortes.

Contexto

Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. Periodo del 14 de noviembre de 2019 al 29 de enero de 2020.

Muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra cuando el universo es finito, es decir contable y la variable de tipo categórica, primero se debe conocer "n" o sea el número total de casos esperados o que ha habido en años anteriores. Si la población es finita, es decir se conoce el total de la población y deseamos saber cuántos del total tendremos que estudiar la fórmula será:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

En donde:

N = total de la población (14694 prematuros)

Z α = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)

e = precisión, margen de error (5%)

Para efectos de este estudio la muestra mínima fue de 102 por cohorte.

Participantes

La población objeto de estudio prematuros desde las 28 semanas hasta las 36 semanas 6 días de edad gestacional, en dos cohortes; cohorte uno: recibieron dosis completa de maduración pulmonar con corticoide y cohorte dos: maduración pulmonar completa más dosis de rescate, cada cohorte de 102 participantes.

Criterios de inclusión: recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacimiento desde las 28 semanas hasta las 36 semanas 6 días de edad gestacional y antecedente de utilización de corticoide prenatal; que ameritaron o no soporte ventilatorio, utilización de surfactante, si presentó o no complicaciones neurológicas; de ambos sexos y cualquier grupo étnico. La cohorte uno: recibieron esquema completo de maduración pulmonar fetal con Betametasona o Dexametasona mientras que la cohorte dos: recibieron a más del esquema completo de maduración pulmonar fetal una dosis de rescate previo al nacimiento con Betametasona o Dexametasona.

Criterios de exclusión: recién nacidos referidos al Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora o con edad gestacional al nacimiento mayores de 37 semanas y menores de 27 semanas de edad gestacional.

Criterios de eliminación: recién nacidos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida, que fallecen durante el estudio o cuyos tutores legales rechacen participar en el estudio.

Variables

El tema se desarrolló con las características sociodemográficas: sexo, etnia, edad gestacional, clasificación de prematuridad, peso al nacer. Con respecto a

factores prenatales: semana en que se administró la maduración pulmonar. Los factores postnatales: uso de ventilación mecánica, uso de surfactante, número de dosis de surfactante, ecografía transfontanelar, complicaciones neurológicas, convulsiones, días de ventilación mecánica, días de hospitalización. Tal como, el diagnóstico al ingreso y egreso: grado de prematuridad, peso al nacer, tamaño para la edad gestacional, patología respiratoria, patología neurológica, infecciosa, metabólica, hematológica, cardíaca y hemodinámica.

Fuentes, datos, mediciones

Desde su inicio en el estudio se observó y revisó las historias clínicas de los pacientes prematuros ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora, Quito para identificar los datos necesarios para su análisis e interpretación. Es importante mencionar que no se influyó en la decisión terapéutica por parte de ginecología en cuanto al manejo de los partos pre términos con respecto a la utilización de corticoterapia prenatal. Se identificó la madre gestante que recibe maduración pulmonar y/o dosis de rescate de corticoide antes de la semana 36.6 de gestación para el seguimiento del recién nacido prematuro durante su estancia hospitalaria.

Sesgos evitados

La información recolectada fue tomada de historias clínicas completas y por la misma persona.

Métodos estadísticos

La información obtenida fue almacenada en una base de datos de Excel y luego se analizaron con el software SPSS® versión 22.0, con licencia: 4-2E097 I. Se

utilizó estadísticos descriptivos: frecuencias, porcentajes, promedio, desviación estándar e inferenciales: prueba de Chi cuadrado, se aceptó como significancia estadística una p menor a 0,05. Se realizó análisis multivariado.

Criterios éticos

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), de la Universidad San Francisco de Quito, con fecha: 14 de noviembre de 2019 y código: P2019-155TPG.

Resultados

En esta investigación se incluyeron 204 pacientes prematuros, se dividió en dos cohortes de pacientes, según el uso de dosis de rescate de maduración pulmonar, cada cohorte estuvo conformada por 102 pacientes.

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas según la dosis de rescate de maduración pulmonar. Recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.

Características sociodemográficas	Dosis de rescate maduración pulmonar (n; %) ¹		X ²	p<0,05
	Sí	No		
Sexo			0,729	0,393
Masculino	57 (55,9)	63 (61,8)		
Femenino	45 (44,1)	39 (38,2)		
Etnia			5,247	0,263
Afroecuatoriano	3 (2,9)	1 (1,0)		
Nativo amerindio	0 (0,0)	2 (2,0)		
Mestizo	97 (95,1)	94 (92,2)		
Blanco	2 (2,0)	3 (2,9)		
Edad gestacional (semanas)			15,243	<0,001
< 30	12 (11,8)	0 (0,0)		
30,1-33,6	50 (49,0)	45 (44,1)		
34 - 36,6	40 (39,2)	57 (55,9)		
Clasificación prematuridad			11,67	0,003
Muy prematuro	32 (31,4)	12 (11,8)		
Moderado	28 (27,5)	34 (33,3)		
Tardío	42 (41,2)	56 (54,9)		
Peso al nacer (g)			170,0	0,094
$\bar{X} \pm DE$	1571 \pm 362	1833 \pm 431		
Mínimo-Máximo	890-2340	855-2835		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

Elaborado por: autores (2020).

En la tabla 1 se observa que, para ambas cohortes de estudio, las variables que alcanzaron significación estadística con el uso de dosis de rescate de corticoides, fueron la edad gestacional y el grado de prematuridad (p<0,05). No hubo significación estadística entre el sexo, la etnia o el peso al nacer, con el uso de dosis de rescate de corticoides (p>0,05). Ver tabla 1.

Tabla 2. Distribución de antecedentes prenatales y postnatales según la dosis de rescate de maduración pulmonar. Recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.

Prenatales	Dosis de rescate maduración pulmonar (n; %) ¹		χ^2	$p < 0,05$
	Sí	No		
Semana en que se administró maduración pulmonar				
$\bar{X} \pm DE$	30,5 \pm 2,9	31,3 \pm 2,1	50,94	<0,001
Mínimo-Máximo	25-35,4	25-35		
Postnatales				
Ventilación mecánica				
No	39 (38,2)	41 (40,2)	4,738	0,094
No invasiva	20 (19,6)	31 (30,4)		
Invasiva + no invasiva	43 (42,2)	30 (29,4)		
Uso de surfactante pulmonar				
Sí	34 (33,3)	25 (24,5)	1,932	0,165
No	68 (66,7)	77 (75,5)		
Número de dosis de surfactante				
Una dosis	23 (22,5)	22 (21,6)	5,152	0,076
> 1 dosis	11 (10,8)	3 (2,9)		
No utilizó surfactante	68 (66,7)	77 (75,5)		
Ecografía transfontanelar				
No	29 (28,4)	32 (31,4)	9,499	0,147
Hemorragia intraventricular	14 (13,7)	11 (10,8)		
Leucomalacia	14 (13,7)	5 (4,9)		
Quiste coroideo	7 (6,9)	4 (3,9)		
Hidrocefalia	0 (0,0)	3 (2,9)		
Normal	38 (37,3)	47 (46,1)		
Complicaciones neurológicas				
Sí	7 (6,9)	2 (2,0)	2,906	0,085
No	95 (93,1)	100 (98,0)		
Convulsiones				
Sí	7 (6,9)	2 (2,0)	2,906	0,085
No	95 (93,1)	100 (98,0)		
Días de Ventilación Mecánica Invasiva				
$\bar{X} \pm DE$	3 \pm 5,7	1,8 \pm 4,1	29,9	0,023
Mínimo-Máximo	0-30	0-26		
Días de Ventilación Mecánica No Invasiva				
$\bar{X} \pm DE$	3,5 \pm 4,5	2,5 \pm 3,6	17,00	0,523
Mínimo-Máximo	0-22	0-17		
Días de hospitalización				
$\bar{X} \pm DE$	28,4 \pm 21,6	21,5 \pm 16,6	67,6	0,015
Mínimo-Máximo	4-104	3-85		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

Elaborado por: autores (2020).

En la tabla 2 se observa que, hubo diferencias significativas entre el momento en que se administró la maduración pulmonar en ambas cohortes

($p < 0,001$); se administró más tarde entre los pacientes que no recibieron dosis de rescate (\bar{X} : $31,3 \pm 2,1$ semanas), en comparación con el grupo en que se administró dosis de rescate (\bar{X} : $30,5 \pm 2,9$ semanas). También hubo significación estadística entre los días de ventilación mecánica, y los días de hospitalización en ambas cohortes de estudio ($p < 0,05$). No hubo significación estadística entre la modalidad de ventilación mecánica, el uso de surfactante, el número de dosis de surfactante, la ecografía transfontanelar, las complicaciones neurológicas, convulsiones o los días de ventilación mecánica en ambas cohortes de estudio ($p > 0,05$). Ver tabla 2.

Tabla 3. Distribución del diagnóstico al ingreso, según dosis de rescate de maduración pulmonar en recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.

Diagnóstico al ingreso	Dosis de rescate maduración pulmonar (n; %) ¹		χ^2	$p < 0,05$
	Sí	No		
Recién nacido según prematuridad			9,522	0,023
RNpT (mp)	14 (13,7)	3 (2,9)		
RNpT (m)	53 (52,0)	52 (51,0)		
RNpT (t)	35 (34,3)	47 (46,1)		
Recién nacido según peso al nacer			2,974	0,226
Peso adecuado	5 (4,9)	10 (9,8)		
Peso bajo	92 (90,2)	90 (88,2)		
Peso muy bajo	5 (4,9)	2 (2,0)		
Recién nacido según tamaño			9,202	0,002
Pequeño para la edad gestacional	36 (35,3)	17 (16,7)		
Adecuado para la edad gestacional	66 (64,7)	85 (83,3)		
Patología respiratoria			4,053	0,542
Síndrome de distrés respiratorio	54 (52,9)	58 (56,9)		
Enfermedad de la membrana hialina	23 (22,5)	14 (13,7)		
Síndrome adaptativo	2 (2,0)	2 (2,0)		
Taquipnea transitoria del recién nacido	5 (4,9)	4 (3,9)		
Varias	0 (0,0)	1 (1,0)		
Patología neurológica			4,223	0,238
Depresión inicial	5 (4,9)	6 (5,9)		
Asfixia prenatal	0 (0,0)	1 (1,0)		
Malformaciones del tubo neural	0 (0,0)	3 (2,9)		
Patología Infecciosa			5,552	0,475
Riesgo de sepsis por RPM	10 (9,8)	10 (9,8)		
Riesgo de sepsis por corioamniotitis	4 (3,9)	2 (2,0)		
Riesgo de sepsis por parto séptico	4 (3,9)	1 (1,0)		
Riesgo de sepsis por infección de vías urinarias o vaginosis bacteriana	22 (21,6)	16 (15,7)		
Expuesto perinatal	0 (0,0)	1 (1,0)		
Expuesto TORCH	3 (2,9)	2 (2,0)		
Patología metabólica			4,601	0,203
Hipoglucemia	7 (6,9)	4 (3,9)		
RCIU asimétrico	10 (9,8)	4 (3,9)		
RCIU simétrico	3 (2,9)	6 (5,9)		
Patología hematológica			5,021	0,285
Ictericia de la prematuridad	0 (0,0)	2 (2,0)		
Ictericia multifactorial	2 (2,0)	0 (0,0)		
Incompatibilidad ABO	3 (2,9)	3 (2,9)		
Policitemia	3 (2,9)	1 (1,0)		
Patología renal				...
No	102 (100,0)	102 (100,0)		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

Elaborado por: autores (2020).

RNpT (mp): recién nacido prematuro muy prematuro; RNpT (m): recién nacido prematuro moderado; RNpT (t): recién nacido prematuro tardío; RPM: ruptura prematura de membranas; RCIU: retardo en el crecimiento intrauterino

En la tabla 3 se observa que, al momento del ingreso, existió significación estadística para la asociación entre el uso de dosis de rescate de corticoides con el grado de prematuridad y el tamaño del recién nacido ($p < 0,05$). No hubo significación estadística para la asociación entre el peso al nacer, la presencia de patologías respiratorias, neurológicas, infecciosas, metabólicas, hematológicas o renales, con el uso de dosis de rescate de corticoides ($p > 0,05$). Ver tabla 3.

Tabla 4. Distribución del diagnóstico al egreso, según dosis de rescate de maduración pulmonar en recién nacidos prematuros, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, 2019.

Diagnóstico al egreso	Dosis de rescate maduración pulmonar (n; %) ¹		χ^2	p<0,05
	Sí	No		
Recién nacido según prematuridad			6,862	0,032
RNpT (mp)	12 (11,8)	3 (2,9)		
RNpT (m)	53 (52,0)	51 (50,0)		
RNpT (t)	37 (36,3)	48 (47,1)		
Recién nacido según peso al nacer			1,332	0,514
Peso adecuado	2 (2,0)	2 (2,0)		
Peso bajo	95 (93,1)	98 (96,1)		
Peso muy bajo	5 (4,9)	2 (2,0)		
Recién nacido según tamaño			14,87	<0,001
Pequeño para la edad gestacional	38 (37,3)	14 (13,7)		
Adecuado para la edad gestacional	64 (62,7)	88 (86,3)		
Patología respiratoria			14,23	0,162
Síndrome de distrés respiratorio	18 (17,6)	26 (25,5)		
Enfermedad de la membrana hialina	39 (38,2)	30 (29,4)		
Síndrome adaptativo	0 (0,0)	2 (2,0)		
Taquipnea transitoria del recién nacido	7 (6,9)	10 (9,8)		
Displasia broncopulmonar	2 (2,0)	0 (0,0)		
Neumonía connatal	12 (11,8)	6 (5,9)		
Varias	3 (2,9)	5 (4,9)		
Patología neurológica			3,81	0,283
Depresión inicial	5 (4,9)	9 (8,8)		
Convulsiones	5 (4,9)	1 (1,0)		
Malformaciones del tubo neural	2 (2,0)	2 (2,0)		
Patología Infecciosa			16,46	0,05
Riesgo de sepsis por rotura prematura de membranas ovulares	5 (4,9)	5 (4,9)		
Riesgo de sepsis por corioamnionitis	0 (0,0)	2 (2,0)		
Riesgo de sepsis por parto séptico	2 (2,0)	0 (0,0)		
Riesgo de sepsis por infección de vías urinarias o vaginosis bacteriana	7 (6,9)	4 (3,9)		
Expuesto perinatal	0 (0,0)	1 (1,0)		
Expuesto TORCH	3 (2,9)	0 (0,0)		
Choque séptico	8 (7,8)	2 (2,0)		
Sepsis temprana	33 (32,4)	27 (26,5)		
Sepsis tardía	3 (2,9)	2 (2,0)		
Patología metabólica			5,342	0,254
Hipoglucemia	7 (6,9)	4 (3,9)		
RCIU asimétrico	16 (15,7)	8 (7,8)		
RCIU simétrico	7 (6,9)	6 (5,9)		
Patología hematológica			5,77	0,450
Ictericia de la prematuridad	17 (16,4)	14 (13,7)		
Ictericia multifactorial	34 (33,3)	24 (23,5)		
Incompatibilidad ABO	10 (9,8)	10 (9,8)		
Anemia	12 (11,8)	12 (11,8)		
Varias	0 (0,0)	2 (2,0)		
Patología cardíaca y hemodinámica			6,159	0,188
Persistencia del conducto arterioso	2 (2,0)	7 (6,9)		
Comunicación inter auricular	2 (2,0)	1 (1,0)		

Choque cardiogénico	2 (2,0)	0 (0,0)
Fosa oval permeable	0 (0,0)	1 (1,0)
Total	102 (100,0)	102 (100,0)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
Elaborado por: autores (2020).

En la tabla 4 se observa que, al momento del egreso, existió una asociación estadísticamente significativa entre el grado de prematuridad, el tamaño de los recién nacidos y la presencia de patologías infecciosas, con el uso de dosis de rescate de corticoides ($p < 0,05$). No hubo significación estadística entre el peso al nacer, las patologías respiratorias, neurológicas, metabólicas, hematológicas, cardiovasculares o renales, con el uso de dosis de rescate de corticoides al momento del egreso ($p > 0,05$). Ver tabla 4.

Análisis multivariado

Tabla 5. Análisis multivariado

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Pequeño para la edad gestacional	1,181	0,411	8,241	1	0,004	0,307

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
Elaborado por: autores (2020).

En la tabla 5 se muestra el resumen del modelo y el resto, se muestra en los anexos. Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística binomial. Se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariado. Con este modelo, se obtuvo un 50% probabilidad de acierto, lo que es muy bajo y un estadístico de Nagelkerke = 28,4%. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow obtuvo significación estadística ($p < 0,05$), con lo que se incrementó la probabilidad de predicción hasta el 71,1%. La única variable que se

asoció de forma significativa con el uso de dosis de rescate de corticoides fue tamaño del recién nacido ($p < 0,05$).

Discusión

Se analizó el comportamiento de dos cohortes de neonatos con prematuridad. En la primera cohorte, se incluyeron los que habían recibido dosis de rescate de corticoides y en la segunda cohorte, se incluyeron los recién nacidos que no habían recibido esta dosis de rescate, que es la aplicación de una nueva dosis de corticoides que se administra cuando no se ha producido el nacimiento después de siete días de completado el esquema de maduración pulmonar.

En ambas cohortes de estudio predominó el sexo masculino, que conformaron el 55,9% de los casos a los que se les administró dosis de rescate, pero no alcanzó significación estadística. Esto se explica porque en los fetos varones, se describió un incremento del riesgo de prematuridad, de bajo peso al nacer, de probabilidad de complicaciones y muerte. Esto se explica por la acción de la testosterona fetal en el eje hipotálamo hipofisario, con una acción de retroalimentación negativa, que afecta la secreción de hormonas que tienen la función de prolongar el embarazo. Se sabe que el sexo fetal influye en el riesgo de resultados adversos en la respuesta a la terapia prenatal con corticoides. Se afirma que las diferencias cromosómicas en la placenta de ambos sexos, son importantes para determinar las respuestas fetales a las toxas prenatales y la prematuridad. Los neonatos prematuros femeninos responden más eficazmente a la exposición prenatal a betametasona que sus homólogos masculinos, con tasas más bajas de síndrome de dificultad respiratoria, esto se ha explicado por la acción de las hormonas femeninas.

Por otra parte, la edad gestacional se relacionó de forma estadísticamente significativa con el uso de dosis de rescate de corticoides (30,1-33,6 semanas: 49%), por lo que puede decirse que, en la cohorte de pacientes en los que se utilizó la dosis de rescate de corticoides, la edad gestacional más frecuente fue la de 30,1 a 33,6 semanas. Esto se explica porque, es mayor el grado de inmadurez pulmonar en estos neonatos, porque no se completó la formación del aparato respiratorio y los escasos alveolos que existen, no producen surfactante pulmonar en la cantidad y calidad suficientes y por tanto, se incrementa el riesgo de displasia broncopulmonar, y de distrés respiratorio. Además, como se trata de recién nacidos en los que se identificó el riesgo de manera precoz, se les administró la maduración pulmonar más de siete días antes de que se produjera el nacimiento.

Por otra parte, el grado de prematuridad de los pacientes también se asoció de forma significativa con la dosis de rescate de corticoides. En esta cohorte predominaron los pacientes prematuros tardíos (41,2%) y, al momento del ingreso, hubo un mayor porcentaje que fue clasificado como prematuros moderados, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) lo que indica que se administró de forma temprana la maduración pulmonar y por este motivo se repitió la dosis de corticoides, pero, también pudiera tratarse de pacientes con una disfunción respiratoria importante, o con riesgo elevado de complicaciones como la displasia broncopulmonar; además, se acepta que las complicaciones respiratoria en el prematuro, disminuyen a medida que se incrementa la edad gestacional, y los beneficios en la supervivencia del uso de dosis adicionales de corticoides después

de las 33 semanas se ha discutido, aunque se ha descrito que sí es beneficioso, debido al síndrome adaptativo, en el caso de los recién nacidos pretérmino tardíos.

Otro de los hallazgos fue que el peso al nacer fue menor en los neonatos que recibieron dosis de rescate de corticoides [\bar{X} : 1571 \pm 362 g], el peso mínimo fue de 890 g y el peso máximo fue de 2340 g, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. Esto pone de manifiesto que los criterios de uso de la dosis de rescate de corticoides, se basan en su administración cuando no se ha producido el parto en los siete días posteriores a la primera dosis de corticoides. Hay evidencia suficiente que indica que, después de este periodo, los beneficios de la maduración pulmonar incrementa el riesgo de muerte perinatal e infecciones maternas.

Por otro lado, el tamaño de los neonatos fue significativamente diferente en ambas cohortes de estudio. El 35,3% de los que recibieron la dosis de rescate fue clasificado como pequeño para la edad gestacional, lo que fue significativamente superior en comparación al otro grupo (16,7%). El impacto de los corticoides en el crecimiento fetal se ha explicado por una inhibición del crecimiento fetal y de la replicación del ADN, debido a la acción del cortisol, que se acompaña de un menor peso al nacer y posibles restricciones del crecimiento intrauterino. Esto también se manifiesta en un menor perímetro cefálico y del volumen del cráneo; por tanto, se sugiere el uso cuidadoso de los corticoides exógenos en fetos con estrés y crecimiento restringido.

La edad gestacional en la que se administró la maduración pulmonar en la cohorte en la que se utilizó dosis de rescate fue significativamente menor, en comparación a la otra cohorte de estudio [\bar{X} : 30,5 \pm 2,9]. Además, se dispone de

evidencia de que los corticoides son beneficiosos a partir de las 26 semanas de gestación en términos de reducción de la morbilidad neonatal, incluida la hemorragia intraventricular. Esto se explica porque, al ser administrados antes del nacimiento, se produce una unión a las proteínas transportadoras, como la globulina transportadora de corticoides (GTC) de la gestante y del feto, lo que propicia la acción sobre el sistema respiratorio, que consiste en incrementar los niveles de surfactante y su acción, la distensibilidad pulmonar, el aclaramiento de líquidos intrapulmonares, así como reducir la permeabilidad de los vasos sanguíneos.

En cuanto a los antecedentes postnatales de ambas cohortes de estudio, se encontró que el uso de ventilación mecánica, en la modalidad invasiva y no invasiva, fue superior entre los neonatos que habían recibido la dosis de rescate de corticoides, aunque sin significación estadística ($p > 0,05$). De igual manera, los días de ventilación mecánica invasiva fueron significativamente superiores en esta cohorte de estudio [\bar{x} : $3 \pm 5,7$ días], ($p < 0,05$). Esto se explica porque, se trataba de los recién nacidos muy prematuros o prematuros moderados en su mayoría, por tanto, el grado de inmadurez del sistema respiratorio y el déficit de surfactante era superior. La esfingomielina, que es otro de los componentes del surfactante, tiene una producción constante durante toda la gestación, pero, otros componentes como la lecitina y fosfatidilglicerol, comienzan a producirse después de las 25 semanas, lo que explicaría su déficit en los muy prematuros.

En efecto, el uso de surfactante fue más frecuente entre los neonatos con dosis de rescate de corticoides (33,3%), aunque sin significación estadística

($p > 0,05$), lo que evidencia que, el ofrecer otra dosis de corticoides, prenatales, no tuvo una influencia importante en la prevención de la enfermedad de la membrana hialina, que es la consecuencia de la inmadurez pulmonar, y de la ausencia de surfactante pulmonar. Esto complementa la falta de utilidad de la dosis de rescate de corticoides en la prevención de las complicaciones respiratorias, que en estos casos depende más del grado de prematuridad e inmadurez pulmonar, que del esquema de maduración pulmonar ofrecido. En los pacientes con rescate de corticoides, también fue más frecuente que se utilizaran dosis adicionales de surfactante (10,8%), en comparación a la cohorte sin rescate de corticoides, lo que indica que no hubo mejora del cuadro de distrés respiratorio en las primeras seis horas de administrado el surfactante.

Por otro lado, al analizar los resultados de la ecografía transfontanelar y la dosis de rescate de corticoides, se obtuvo que la hemorragia intraventricular (13,7%), la leucomalacia y los quistes coroideos, fueron más frecuentes en los neonatos con dosis de rescate de corticoides, aunque no fue estadísticamente significativo. El efecto de los corticoides en el sistema nervioso central de los neonatos prematuros, es importante con complicaciones como la hemorragia intraventricular. Esto se ha explicado por un incremento en la presión venosa central, que ocurre normalmente durante el trabajo de parto, y cuando se producen complicaciones respiratorias, lo que se incrementa también con el uso de corticoides, a la cual se le adjudica un rol importante en la aparición de leucomalacia periventricular, que se relaciona con un incremento de la

interleuquina 6, lo que se debe a un proceso inflamatorio local, que posteriormente puede resangrar.

También se ha mencionado que la hemorragia intraventricular del neonato, se asocia al incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la tensión arterial, lo que se complica con las alteraciones vasculares que acompañan a la hipoxemia y la acidosis metabólica de los neonatos con distrés respiratorio. Se ha explicado también el rol de la vasculatura capilar periventricular, que, además de la inmadurez de la prematuridad, el uso de dosis de adicionales de corticoides puede contribuir a debilitar la pared capilar.

Las convulsiones también fueron más frecuentes entre los neonatos que habían recibido la dosis de rescate de corticoides, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Probablemente, la causa de estos cuadros convulsivos, se deba a la mayor frecuencia de hemorragia intraventricular en los prematuros con dosis de rescate de corticoides. Existen numerosos mecanismos que hacen que el cerebro inmaduro sea hiperexcitable. Primero, el período neonatal es un período de sinaptogénesis fisiológica y tanto la sinapsis como la densidad de la columna dendrítica están en su punto máximo. En segundo lugar, las neuronas glutamatérgicas, el mecanismo excitador primario tanto del cerebro neonatal, son excesivamente abundantes y sus receptores están configurados con subunidades que permiten una hiperexcitabilidad relativa, con el mecanismo *up regulation*, aumenta el número de receptores y con el mecanismo *down regulation*, disminuye el número de receptores.

En tercer lugar, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), el mecanismo inhibitorio primario del cerebro adulto, puede ejercer una acción excitadora paradójica en el cerebro en desarrollo debido a la preponderancia del cotransportador sodio, potasio y cloro (NKCC1) y la expresión retardada de los cotransportadores de cloruro KCC2, que conduce a una alta concentración de cloruro intracelular y a la despolarización en respuesta a los agentes GABAérgicos.

En cuanto a los días de hospitalización, hubo una diferencia significativa en la cohorte de pacientes con dosis de rescate de corticoides [\bar{x} : 28,4 \pm 21,6], lo que pudiera corresponder a la mayor frecuencia de días de ventilación mecánica, por la inmadurez pulmonar asociada al mayor grado de prematuridad en esta cohorte, a las complicaciones neurológicas e infecciosas, que hubo en esta cohorte de estudio, en comparación con los neonatos que no recibieron la dosis de rescate de corticoides. Además, otros factores que pudieran haber influido en la mayor estadía hospitalaria de estos pacientes, son el menor peso al nacer y edad gestacional que hubo en esta cohorte, en comparación con la otra, lo que también predispone a la aparición de múltiples complicaciones.

También, dentro de las complicaciones respiratorias, al ingreso: la enfermedad de la membrana hialina estuvo presente en el 22,5% de los neonatos que recibieron dosis de rescate de corticoides y en el 13,7% de los que no la recibieron, sin significación estadística ($p > 0,05$). De igual manera, al momento del alta de UCI neonatal, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas intergrupos, no se ha establecido un efecto importante de la dosis de rescate de corticoides en el pronóstico y la reducción de las complicaciones de los

neonatos que la recibieron. Los glucocorticoides aceleran la diferenciación morfológica de las células epiteliales en células tipo II, aumentan la tasa de síntesis de fosfatidilcolina y causan la acumulación de ARN mensajeros para las proteínas B tensoactivas (Mr = 7000) y C (Mr = 5000). Inducción de tensoactivos fosfolípidos y proteínas ARNm, esto ocurre rápidamente, es reversible y parece estar mediado por receptores.

Sin embargo, en este trabajo, no se encontró un efecto importante en la reducción de enfermedad de la membrana hialina, probablemente por la gran prematuridad que tenían los neonatos de esta cohorte. No todos los efectos de los corticoides prenatales en la prevención de dificultad respiratoria están mediados por la producción de surfactante. La extracción rápida de líquido del pulmón para permitir un intercambio eficiente de gases en la superficie alveolar es clave para la transición del feto a la vida *extra útero*. La señalización de los receptores celulares de corticoides influye en la función de varias proteínas involucradas en la mediación del aclaramiento del líquido alveolar; incluyen una subunidad del canal de sodio epitelial (aENaC) y las subunidades $\alpha 1$ y $\beta 1$ de la bomba basolateral dependiente de adenosintrifosfato (ATP), ambas expresadas en el epitelio respiratorio.

Por esto, al momento del ingreso, la patología neurológica fue más frecuente entre los neonatos en los que no se utilizó la dosis de rescate de corticoides, pero esta diferencia fue muy discreta y no obtuvo significación estadística. Al momento del egreso, las complicaciones neurológicas tampoco tuvieron significación estadística entre las cohortes de estudio ($p > 0,05$), lo que indica que la dosis de rescate de corticoides, no interfirió; a pesar de que existe

evidencia que vincula el uso de corticoides con alteraciones neurológicas como la hemorragia intra parenquimatosa y las convulsiones neonatales. Estas complicaciones, fueron más frecuentes en la cohorte que recibió la dosis de rescate, pero no fue estadísticamente significativo.

Además, las infecciones neonatales el momento del ingreso, no tuvieron diferencias importantes entre los dos grupos de estudio ($p>0,05$), aunque, fueron más frecuentes en la cohorte que recibió la dosis de rescate, dentro de estas, el riesgo por infección de vías urinarias (21,6%). Sin embargo, al momento del alta de UCI neonatal, sí hubo diferencias importantes entre los dos grupos ($p<0,05$), con un claro predominio en los neonatos que recibieron la dosis de rescate, donde predominó la sepsis temprana (32,4%) y el choque séptico (7,8%). Esto se explica por el efecto inmunosupresor de los corticoides, que predisponen a la aparición de infecciones en todos los niveles.

Sin embargo, esto se explica porque, el uso de dosis de rescate de corticoides en el periodo neonatal, se ha relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones prenatales, como la corioamnionitis y la endometritis e incrementa el riesgo de sepsis neonatal temprana, debido a su efecto supresor en la inmunidad celular y humoral, con disminución de la producción de linfocitos, interleuquinas y factor de necrosis tumoral, mediante una disminución en la estabilidad del ARN mensajero.

En las patologías metabólicas, tampoco se obtuvieron diferencias importantes entre ambos grupos de estudio al momento del ingreso o egreso. Al momento del ingreso, la restricción del crecimiento intrauterino afectó al 9,8% de

los neonatos con dosis de rescate de corticoides y al egreso, este porcentaje fue de 15,7%, sin significación estadística ($p>0,05$), a pesar de la acción de los corticoides en el crecimiento fetal, que se ha asociado con menor tamaño y peso al nacer, así como con la restricción del crecimiento intrauterino, que se ha justificado por la acción de los corticoides en el crecimiento fetal.

Tampoco se obtuvo una relación importante entre las patologías hematológicas y el uso de dosis de rescate de corticoides. Al momento del ingreso, o en egreso. Los casos más frecuentes fueron de ictericia multifactorial en el grupo de los que recibieron dosis de rescate (33,3%), pero sin significación estadística ($p>0,05$). En este caso, la ictericia parece corresponder a la interacción de varios factores, relacionados con la inmadurez enzimática, el uso de antibióticos, o la sepsis neonatal.

De igual manera, las afecciones cardiovasculares y hemodinámicas, no tuvieron una diferencia significativa en ambas cohortes de estudio, al alta de UCI, los neonatos en los que no se utilizó la dosis de rescate, tuvieron mayor incidencia de este tipo de complicaciones, especialmente la persistencia del conducto arterioso, que es una malformación en la que no interviene el uso de dosis de rescate de corticoides prenatales.

En resumen, los hallazgos más importantes fueron, en el grupo que recibió dosis de rescate, que incluyó recién nacidos muy prematuros, existió un incremento en el número de días de ventilación mecánica y de complicaciones infecciosas, lo que a la vez, se asoció con un incremento en los días de hospitalización.

Limitaciones

La muestra fue adecuada, pero podría ampliarse a otro grupo poblacional, de otros hospitales y provincias del país.

Generalización

Es posible generalizar esta investigación, siguiendo un diseño multicéntrico y prospectivo.

Conclusión

En recién nacidos prematuros varones, con peso menor a 1000 g de 30 a 32 semanas, que utilizaron la dosis de rescate de corticoides, se encontró un incremento de la hemorragia intraventricular (13,7%), convulsiones (6,9%) y leucomalacia (13,7%), esto se asocia a que en el grupo en que se utilizó dosis de rescate de corticoides, tenía menor edad gestacional y menor peso.

Declaraciones**Declaración de contribución del autor**

La autora fue la investigadora principal, quien realizó el proyecto en su totalidad.

Declaración de financiación

No se ha recibido ninguna financiación.

Declaración de conflicto de interés

Declara no tener conflicto de interés.

Información adicional

No existe información adicional en esta investigación.

Agradecimientos

La investigadora principal agradece al Dr. Gonzalo Mantilla, Dr. Luis Eguiguren, PhD Hugo Burgos quienes con su convicción y compromiso mantienen al

Prestigioso Colegio de Posgrados en un sitio muy importante y por permitirle ser parte de esta institución; a los miembros del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito y en especial a Ana María Merchán-Tamariz Coordinadora de gestión del CEISH-USFQ; al Dr. Fabricio González-Andrade tutor y director del trabajo de investigación por tantos consejos y guías para la correcta elaboración de este informe final; al Dr. Alonso Herrera Líder del Servicio de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora por su pasión y compromiso con su Unidad a más de todos los consejos impartidos durante mi formación académica; a la Dra. Linda Arturo Delgado, delegada de Asesoría Metodológica y al Dr. Humberto Navas López Gerente del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora por su apertura y permitirme la realización de este proyecto investigativo.

Sencillo no ha sido este proceso, pero gracias a todas las personas que colaboraron en mi formación académica, gracias a Dios y mi familia que son la fuente inagotable de energía para continuar día a día.

Referencias

1. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 21;3(3):89-104. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
2. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: A Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Mar;206(3):187-194. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.042.
3. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA Netw open.* 2018 Oct 5;1(6):e183235. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3235.
4. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA, Mcgoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 3;8(8):CD006614. DOI: 10.1002/14651858.CD006614.pub3.
5. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct 1;215(4):423-430. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.023.
6. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AKE, Howell EA, et al.

- Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr.* 2017 Jul 1;171(7):678-686. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0602.
7. Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJD. Association of Fetal Growth Restriction With Neurocognitive Function After Repeated Antenatal Betamethasone Treatment vs Placebo: Secondary Analysis of the ACTORDS Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2019 Feb 1;2(2):e187636. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7636.
 8. Asztalos E V., Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm Birth study outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr.* 2013 Dec;167(12):1102-1110. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2764.
 9. Besnard AE, Wirjosoekarto SAM, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BWJ. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):177-183. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.02.013.
 10. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun 1;24(3):182-188. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.002.
 11. Jobe AH, Kemp MW, Kamath-Rayne B, Schmidt AF. Antenatal corticosteroids for low and middle income countries. *Semin Perinatol.* 2019 Aug 1;43(5):241-

246. DOI:10.1053/j.semperi.2019.03.012.
12. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;140(3):102-109. DOI: 10.1542/peds.2017-2082. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co713.pdf?dmc=1&ts=20200125T1631437144>
 13. Watterberg KL, Ballard PL. Optimizing antenatal corticosteroid therapy for improving outcome of premature infants. *Pediatr Res*. 2019 Nov 1;86(5):556-557. DOI: 10.1038/s41390-019-0538-x.
 14. 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*. 2011 Jun 15;6:CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3.
 15. Hutchinson M, Hodgden JD. Clinical Question: In women with preterm labor, do repeated courses of prenatal corticosteroids improve neonatal outcomes compared to a single course? *J Okla State Med Assoc* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Jan 3];111(1):498-499. ISBN: 0030-1876. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532343>
 16. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr 1;21(2):68-73. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
 17. Kemp MW, Schmidt AF, Jobe AH. Optimizing antenatal corticosteroid

- therapy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun 1;24(3):176-181. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.003.
18. Kamath-Rayne BD, Defranco EA, Marcotte MP. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: An evaluation of neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):909-916. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824ea4b2.
 19. McKinlay CJ, Manley BJ. Antenatal and postnatal corticosteroids: A swinging pendulum. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun 1;24(3):167-169. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.007.
 20. Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb 1;24(1):37-42. DOI: 10.1016/j.siny.2018.10.001.

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos



**Uso y evaluación de la dosis de rescate del corticoide en la maduración pulmonar en prematuros,
en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019**

Formulario No.

DATOS GENERALES	
Fecha de recolección	
Código asignado	
Diagnóstico de ingreso	
Diagnóstico de egreso	

DATOS SOCIO-DEMOGRAFICOS	
Sexo	Masculino () Femenino ()
Etnia	Afroamericano () Nativo amerindio () Mestizo () Europeo ()
Edad gestacional al ingreso	< 30 semanas () 30.1 – 33.6 semanas () 34 – 36.6 semanas ()
Peso (gramos)	
Clasificación del RN	< 27.6 semanas () 28 – 31.6 semanas () 32 – 33.6 semanas () 34 – 36.6 semanas () > 37 semanas ()

DATOS PRENATALES	
Maduración pulmonar	Si () No () Dosis completa Si () No () Dosis de rescate Si () No ()
Corticoide utilizado	Betametasona Si () No () Dexametasona Si () No () Otro Si () No () Cual:
Semana de edad gestacional cuando se utilizó el corticoide	

DATOS POSTNATALES	
Ventilación mecánica	Si () No () Invasiva Si () No () No invasiva Si () No ()
Utilización de surfactante	Si () No ()
Numero de dosis	
Días de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo	
Ecografía transfontanelar	Si () No ()
Complicaciones neurológicas	Si () No ()
Presencia de convulsiones	Si () No ()
Tiempo de estancia hospitalaria	
Observaciones	
Investigador responsable: Sandra Medina Poma Md	
Responsable de la recolección de datos: Sandra Medina Poma Md	

Anexo 2. Aprobación CEISH-USFQ



Oficio No. CA-P2019-155TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Quito, 14 de noviembre de 2019

Doctora
Sandra Liliana Medina Poma
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito
Ciudad

Asunto: Aprobación del protocolo 2019-155TPG

Referencia: *Uso y evaluación de la dosis de rescate del corticoide en la maduración pulmonar en prematuros, en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.*

De mi mejor consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, notifica a usted que su estudio ha sido aprobado el día de hoy, por el período de un año calendario (365 días), desde el 14 de noviembre de 2019 hasta el 13 de noviembre de 2020. Este estudio ha sido aprobado con las siguientes características:

Código CEISH-USFQ	P2019-155TPG
No. Informe de revisión CEISH-USFQ	IR-EXP127-2019-CEISH-USFQ
Categoría de revisión	Trabajo de titulación del posgrado de Neonatología, de la Facultad de Medicina.
Tipo de estudio	Caso clínico interactivo para educación médica
Área de estudio	Ciencias de la salud
Nivel de riesgo	Medio (Expedito), en vista de que el estudio recolecta información retrospectiva (de historias clínicas), de población "vulnerable", cuidando la anonimización de los datos y con el consentimiento sea de los pacientes o de las autoridades de la institución de salud. Además, el investigador: 1) registra la información de tal manera que no pueda identificarse al sujeto; 2) La divulgación de la información no implica riesgos personales para el sujeto; 3) La información se destruye una vez termina el estudio.
Duración del estudio	Tres meses (nov 2019 a ene 2020)
Zonas de implementación	ZP9-DMQ
Financiamiento	Personal
Investigadores e Instituciones participantes	IP: Sandra Liliana Medina Poma DT: Fabricio González

El proceso que se realizó para llegar a la aprobación de este estudio fue:

1. Recepción de la solicitud de revisión por parte del investigador principal, que incluyó los siguientes documentos:



Oficio No. CA-P2019-155TPG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Documentos revisados		Versión	fecha	# págs
1	Solicitud+Protocolo resumido formato CEISH-USFQ	02	09 oct 19	10
		03	12 nov 19	12
2	Formulario de consentimiento informado	02	09 oct 19	03
		03	12 nov 19	04
3	Documentos que evidencia la idoneidad del IP:	-	09 oct 2019	
	3.1. Hojas de vida de la investigadora principal			02
	3.2. Carta compromiso del IP			01
	3.3. Acuerdo de confidencialidad del IP			01
	3.4. Declaración de ausencia de conflictos de interés del IP			01
3.5. Certificados de capacitación de ética en la investigación	03			
4	Hoja de recolección de datos	02 03	01 oct 19 12 nov 19	02 02
5	Otro: Autorización de los pacientes y/o de la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas de los sujetos participantes.		falta	-
Total de páginas				41

2. Historial de la revisión de este estudio:
 - Recepción de documentos: 02 octubre 2019
 - Período de revisión: 24 octubre a 14 noviembre 2019
3. Elaboración de la carta de aprobación una vez que se evidenció que todas las observaciones realizadas por la CEISH-USFQ fueron respondidas.

Se adjunta a esta carta una copia del informe de revisión No. IR-EXP127-2019-CEISH-USFQ, que corresponde a una "respuesta argumentada" a la solicitud de revisión-aprobación del investigador.

El protocolo revisado cumple con los siguientes parámetros:

- Establece metas reales y alcanzables dentro del tiempo planificado.
- Propone objetivos con significancia científica, que cuentan con sustento bibliográfico actualizado y suficiente.
- Describe procedimientos para minimizar los riesgos que podrían presentarse durante la ejecución del estudio.
- Presenta evidencia de que los riesgos son razonables en relación con los beneficios que se esperan como resultado del estudio.
- Asegura la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos durante todas las fases del estudio.
- Detalla las responsabilidades de los investigadores.
- Asegura la idoneidad y ausencia de conflictos de intereses del investigador principal.

La aprobación de este estudio conlleva las siguientes responsabilidades del investigador principal, relacionadas con el protocolo presentado:



Oficio No. CA-P2019-155TPG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

- Implementar el estudio de manera correcta y ética, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el CEISH-USFQ, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.
- Solicitar a las autoridades pertinentes de la/s institución/es de salud donde se llevará a cabo el estudio, la autorización necesaria para acceder a las historias clínica de los pacientes, para extraer datos para la investigación.
- Notificar al CEISH-USFQ la fecha de terminación del estudio, en un plazo no mayor de 30 días de finalizadas las actividades.
- Responsabilizarse por la veracidad de los datos de la información presentada.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada; asimismo, no se responsabiliza por datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de aprobación de este estudio, los cuales no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.

Para agilizar los procesos de respuesta de inquietudes o solicitudes, para toda correspondencia o comunicación futura con el CEISH-USFQ debe hacerse referencia al código de aprobación de este estudio: **2019-155TPG**.

El CEISH-USFQ responderá cualquier inquietud que pudiese surgir tanto de los participantes como de los investigadores a lo largo de la implementación del estudio, y desea a los investigadores el mayor de los éxitos en su investigación.

Atentamente,

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
 isisa@usfq.edu.ec
 Teléfono 297-1700, ext.1149



cc. Archivos digitales y físicos

IS/ammt

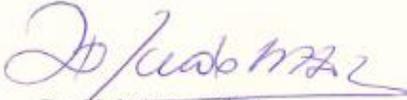
Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud


MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
 HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA

Memorando Nro. HGOIA – PACG – 2222
 Quito, 17 de Diciembre del 2019

Dr. Humberto Navas López
 GERENTE HGOIA

En relación al protocolo de la investigación, “USO DE EVALUACIÓN DE LA DOSIS DE RESCATE DEL CORTICOIDE EN LA MADURACIÓN PULMONAR[...]”, realizado por la Dra. Sandra Liliana Medina Poma, del postgrado de Neonatología de la Universidad San Francisco de Quito, se sugiere aprobar el protocolo y que la autora se comprometa a presentar un ejemplar de la investigación culminada.


 Dra. Linda Arturo Delgado
 Delegada Asesoría Metodológica
 Comité de Docencia e Investigación

Adj. Protocolo original

AutORIZADO



 GOBIERNO DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

Av. Gran Colombia N. 14-66 y Sodiro
 Teléfono: 593(02)2234520
 www.hgoia.gob.ec

MIN. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
 COORDINACIÓN ZONAL B - QUITO
 No. Ingreso: 13556
 Hora: 11:25
 Fecha: 17-12-2019
 N° 20
 Secretaría de la Gerencia
 Hospital Gineco Obstétrico
 "Isidro Ayora"

Anexo 4. Aprobación del protocolo de investigación



Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud
Escuela de Especialidades Médicas

Certificado de aprobación de protocolo de investigación

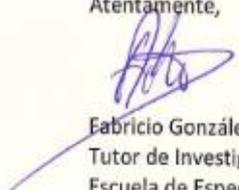
La Escuela de Especialidades Médicas del CoCSa-USFQ CERTIFICA que el protocolo de investigación, que se describe a continuación, fue aprobado por cumplir con los requisitos metodológicos y éticos exigidos por la normativa existente de la Universidad San Francisco de Quito y del Consejo de Educación Superior (CES). El presente certificado cumple además con el requisito exigido por los establecimientos de salud, tanto de la Red Pública Integral de Salud (RPIS) como de la red privada, con el fin de facilitar el acceso a la información de los pacientes y a los pacientes, según lo propuesto en cada protocolo.

Nombres completos	Sandra Liliana Medina Poma
Especialización	Neonatología
Año de posgrado	2017 – 2019
Tema aprobado	Uso y evaluación de la dosis de rescate del corticoide en la maduración pulmonar en prematuros, en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.
Lugar de realización	Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
Diseño del estudio	Estudio epidemiológico, transversal, observacional y descriptivo.
Fecha de aprobación	14 de noviembre de 2019

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo institucional de la USFQ al mencionado proyecto de investigación, para facilitar la coordinación intra y extra institucional.
2. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades vinculadas en la investigación.
3. La aplicación de la metodología propuesta en los sujetos de estudio.

Atentamente,


Fabricio González Andrade, MD, PhD
Tutor de Investigación
Escuela de Especialidades Médicas
CoCSa-USFQ

Fabricio González MD, PhD
Especialista en Medicina Interna
Especialista en Genética Médica
Reg. 1709779423