

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA ESCUELA
PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA PREVENCION
DE SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO EN GEMELOS
PREMATUROS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE
TRUJILLO 2016**

**PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTOR: DIEGO MIGUEL OSORIO ALVA.

ASESOR: Dr. CARLOS GUSTAVO CORNEJO ZAVALETA

**TRUJILLO – PERÚ
2017**

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida, salud y sabiduría para lograr esta meta importante en mi vida y porque con mi fe puesta en él he sentido la ayuda para poder lograrlo.

A mis padres, Miguel y Bertha y a mi incondicional hermana Erika que sin ellos no hubiese sido posible alcanzar este gran objetivo, les doy todas las gracias por tal inmenso regalo. El ser médico.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Carlos Gustavo Cornejo Zavaleta, por su asesoría y su acertada dirección en la realización de este trabajo, por su apoyo y motivación para la elaboración de este trabajo de investigación.

A los maestros, con los que tuve el orgullo de que sean mis docentes, por brindarme ese conocimiento invaluable para mi formación como médico.

A las personas que siempre tuvo a mi lado, como mi incondicional apoyo en todo sentido, que sin ellos no estaría donde estoy. Mi familia.

Diego Miguel Osorio Alva

RESUMEN

Objetivo: Determinar en qué medida el uso de corticoides antenatales previenen el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 144 embarazos gemelares que presentaron el parto desde la edad gestacional de 22 semanas hasta 34 semanas con 6 días, de las cuales 48 fueron los casos y 96 los controles, resultando en un total de 288 recién nacidos gemelares prematuros.

Resultados: Se compararon los grupos de embarazos gemelares que utilizaron corticoides antenatales y los que no utilizaron corticoides antenatales, y se evaluó el resultado en el gemelo prematuro en relación a la incidencia de desarrollar el síndrome de distress respiratorio (SDR) encontrándose que no existe diferencia significativa entre ambos grupos, odds ratio 0.901 [95% [IC] 0.552 - 1.471] $P=0.667 > 0.01$. Se halló que el intervalo de tiempo entre la administración del corticoide y la presentación del parto prematuro, con menor índice de SDR (no desarrollaron SDR) fue de 2 a 7 días con un 83.3% en comparación con los demás intervalos. El promedio total de admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales tanto para casos como para controles que desarrollaron el SDR fue de 95.8% y 96.9% respectivamente, el promedio de días de admisión para ambos grupos fue de 12 días y 16 días respectivamente, sin diferencia significativa para ambos grupos $P = 0.025 > 0.01$. El promedio total de utilización de ventilación mecánica tanto para casos como para controles que desarrollaron el SDR fue de 3.1% y 3.6% respectivamente, el promedio de días de utilización para ambos grupos fue de 3 días y 4 días respectivamente, sin diferencia significativa para ambos grupos $P = 0.039 > 0.01$.

Conclusiones: El uso de corticoides antenatales no previene significativamente el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

Palabras clave: corticoides antenatales, síndrome de distress respiratorio, gemelo prematuro.

ABSTRACT

Objective: Determine in what measure the use of antenatal corticosteroids prevent the development of respiratory distress syndrome in preterm twins at hospital victor lazarte de trujillo.

Results: We compared the groups of twin pregnancies that used antenatal corticosteroids and those who did not use antenatal corticosteroids, and the results were evaluated in the premature twin in relation to the incidence of developing respiratory distress syndrome (RDS), finding that there is no difference Significant between the two groups, odds ratio 0.901 [95% [CI] 0.552 - 1.471] $P = 0.667 > 0.01$. It was found that the time interval between the administration of corticosteroids and the presentation of preterm birth, with a lower rate of RDS (did not develop RDS) was 2 to 7 days with 83.3% compared to the other intervals. The mean total admission to neonatal intensive care unit for both cases and controls who developed the RDS was 95.8% and 96.9% respectively, the average days of admission for both groups was 12 days and 16 days respectively, with no difference Significant for both groups $P = 0.025 > 0.01$. The mean total use of mechanical ventilation for both cases and controls who developed RDS was 3.1% and 3.6% respectively, the mean number of days of use for both groups was 3 days and 4 days respectively, with no significant difference for both Groups $P = 0.039 > 0.01$.

Conclusions: The use of antenatal corticosteroids does not significantly prevent the development of respiratory distress syndrome in premature twins at the Víctor Lazarte de Trujillo Hospital.

Key words: Antenatal corticosteroids, respiratory distress syndrome, premature twin.

INDICE

PORTADA	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
INDICE	
INTRODUCCION	7
MARCO TEORICO.....	7
ANTECEDENTES.....	13
JUSTIFICACION.....	20
PROBLEMA CIENTIFICO.....	21
HIPOTESIS: NULA Y ALTERNA.....	21
OBJETIVOS: GENELARES Y ESPECIFICOS.....	22
MATERIAL Y METODOS	23
POBLACION DE ESTUDIO.....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
MUESTRA.....	25
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	27
VARIABLES Y OPERACIONALIZACION.....	28
PROCEDIMIENTOS.....	29
RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.....	29
CONSIDERACIONES ETICAS.....	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
ANEXOS	57

Con formato: Justificado

Con formato: Justificado, Derecha: -0 cm

Con formato: Justificado

INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

La incidencia de trastornos respiratorios neonatales en general es de aproximadamente 3% a nivel mundial y es una de las principales indicaciones de internación en unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU) en todo el mundo.¹ El trastorno más común es la taquipnea transitoria del recién nacido (TTN) el cual representa cerca del 40% de casos,² seguido de síndrome de distress respiratorio (RDS) y síndrome de aspiración de líquido meconial.²⁻³ El SDR, en contraste con TTN, es resultado de la inmadurez anatómica y fisiológica del sistema respiratorio y así el tipo más frecuente de trastorno respiratorio en neonatos prematuro con una incidencia proporcional al grado de prematuridad y una de las principales indicaciones de uso de ventilador mecánico.^{3,4}

La incidencia de SDR en recién nacidos prematuros varía a nivel mundial dependiendo la región en la que se estudia, asimismo en Europa según la EuroNeoNet para el 2006 alcanza un 61%,⁵ para los Estados Unidos de América según National Institute of Health para el 2010 la incidencia alcanza un 44%,⁶ en América del Sur, según la Red Ministerial Neonatal Chilena la incidencia alcanza un 79% y según la Red Sudamericana de Neonatología para el 2010 la incidencia alcanza un 74%.⁷

El síndrome de distress respiratorio en el recién nacido prematuro tiene como principal causa el síndrome de distress respiratorio neonatal tipo I (SDR) o enfermedad de membrana hialina (EMH). Típicamente afecta a los recién nacidos de menos de 34 semanas con 6/7 días de edad gestacional y es causada por el déficit de surfactante pulmonar, sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alvéolos. Su incidencia aumenta inversamente respecto a la edad de gestación de manera que afecta al 60% de los menores de 28 semanas de EG y a menos del 5% de los mayores de 34 semanas de EG.^{8,9}

El SDR se diagnostica clínicamente y radiológicamente por presencia de dificultad respiratoria (quejido espiratorio, retracción subcostal y/o intercostal, taquipnea, aleteo nasal, cianosis) con requerimientos mayores de O₂ en las primeras 24 h de vida y la radiografía de tórax con hallazgos característicos, como disminución del volumen pulmonar, patrón en vidrio esmerilado y opacidad difusa reticulonodular con broncograma aéreo.⁷

El parto prematuro causa múltiples complicaciones en el neonato a corto plazo y a largo plazo sobre todos en menores de 1500 gramos , tales como: síndrome de distress respiratorio, enfermedad membrana hialina , hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal precoz , conducto arterioso persistente y complicaciones crónicas como anomalía neurológica durante la infancia, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro.^{10, 11, 12}

De acuerdo con la definición de la OMS, se considera parto prematuro a aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, el límite inferior que establece entre parto prematuro y aborto es, de acuerdo con las OMS es de 22 semanas de gestación, 500 g de peso o 25 cm de corona a rabadilla del feto, asimismo los clasifica como, prematuros extremos (<28 semanas), muy prematuros (28 a <32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (32 a <37 semanas).¹³

Las tasas de partos prematuros a nivel mundial varían de 6% a 15% de todos los partos, con una tasa va en aumento con el transcurrir de los años.^{14, 15, 16} La tasa de nacimientos prematuros para el 2012 en 184 países afiliados a la OMS va de 5 a 18%; por eso la OMS estableció que deberá reducirse la tasa de mortalidad neonatal por parto prematuro en 50% en el periodo 2010-2025 en los países con tasa $\geq 5 \times 1,000$ nacidos vivos, lo que evitaría que 550,000 prematuros mueran cada año para el 2025.^{17, 18}

Más del 60% de los nacimientos prematuros ocurrieron en África subsahariana y Asia meridional, donde se estima que 9,1 millones de

nacimientos (12,8%) son prematuros anualmente. El elevado número absoluto de nacimientos prematuros en África y Asia está relacionado, en parte, con la alta fecundidad y el gran número de nacimientos en esas dos regiones en comparación con otras partes del mundo.¹⁹

Los países con el mayor número de muertes anuales de recién nacidos por complicaciones del nacimiento prematuros en relación al síndrome de distress respiratorio son: India (361.600), Nigeria (98.300), Pakistán (75.000), China (37.200), Bangladesh (26.100), Indonesia (25.800), Etiopía (24.400), Angola (15.900) y Kenia (13.300). En América Latina, las tasas de mortalidad infantil en menores de cinco años por complicaciones del nacimiento prematuro son: Costa Rica y Chile, 27.2% y 27.1% Argentina 26%, Venezuela 24.6%, Honduras y Paraguay 24% y 23.9%, respectivamente, Colombia, 23.1%, Brasil 21.9%, Nicaragua 20.6%, Ecuador y Perú, 19.7% y 19.6% respectivamente.²⁰

Según las estimaciones realizadas en el Perú la Tasa de mortalidad neonatal para el año 2012 es 12.9 por mil nacidos vivos, para un intervalo de confianza del 95% esta cifra oscila entre 12.2 y 13.5 por mil nacidos vivos respectivamente Según este estudio los problemas relacionados a la prematuridad ocupan la primera causa de muerte neonatal en el Perú, periodo 2011-2012. Por este grupo de causas se estima que fallecieron alrededor de 3786 neonatos, esto representó el 25.1% del total de muertes para ese periodo. La Tasa de mortalidad por esta causa se estimó en 320.3 por cada 100 mil nacidos vivos, con valores que oscilaron entre 310.1 y 330.5 muertes por cada 100 mil nacidos vivos En la Región La Libertad para el periodo 2011-2012, se estimaron 802 muertes neonatales, estando como segunda causa de muerte la prematuridad y sus consecuencias, 194 defunciones del total.²¹

El embarazo múltiple ha sido intriga para las civilizaciones a través de los siglos; con los avances alcanzados en los últimos años por la obstetricia, la genética clínica y la biología molecular, es posible entender porque esta forma de embarazo ha ocupado un lugar preponderante en la práctica

clínica obstétrica sobre todo por las complicaciones obstétricas y neonatales que implica.²² Se define como embarazo gemelar, cuando dos fetos coexisten en el útero en una misma gestación.²³

En general se desconoce exactamente porque se desencadena un parto prematuro de forma espontánea, se han asociado un amplio espectro de factores demográficos en relación con el parto prematuro, entre los que se incluyen: raza, condiciones asociadas con el estilo de vida, como: bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, desnutrición crónica, edad materna menor de 15 y mayor de 35 años, antecedente de parto prematuro, dentro de los factores maternos, tenemos, sangrado vaginal durante el embarazo, placenta previa, desprendimiento de placenta, incompetencia cervical, polihidramnios, anomalías uterinas, embarazos múltiples, traumatismos y malformaciones fetales, intervalo entre embarazos, entre otros.^{24, 25}

La incidencia de embarazos gemelos espontáneos es variable en todo el mundo, oscilando entre 8 y 17 por 1.000 nacimientos. Esta incidencia ha ido aumentando en las dos últimas décadas, principalmente en los países de ingresos altos y medianos como resultado del uso de tecnologías de reproducción asistida.^{26, 27, 28, 29}

En Estados Unidos la incidencia de embarazos gemelares ha aumentado del 1,9% de los nacidos vivos en 1980 al 3,3% en 2011.³⁰ Blondel B. realizó un estudio internacional sobre el impacto de los embarazos múltiples en la proporción de partos prematuros y bajo peso al nacimiento, que abarco las décadas de los 80 y 90 en Estados Unidos, Canadá, Francia e Inglaterra, concluyo en un aumento sustancial de más del 50% de la proporción de partos prematuros en gemelos sobre los partos prematuros en general, en cada país debido más que todo a un aumento en la tasa de embarazos gemelares, del 10 al 14% de los partos prematuros son atribuibles a embarazos gemelares y anualmente incrementan sus valores.³¹

La incidencia de embarazos múltiples dobles o de mayor número ha aumentado significativamente en las últimas décadas en todo el mundo,^{32, 33} principalmente debido al uso generalizado de tecnologías de reproducción asistida (TRA) y el aumento de la edad materna.^{34, 35} Entre los recién nacidos concebidos con TRA representan el 20% de todos los recién nacidos de parto múltiple.³⁵

La complicación más importante y común del embarazo gemelar es el parto prematuro, además del desarrollo de preeclampsia y hemorragia postparto.³⁶ Casi el 60% de los gemelos nacen prematuros (<37 semanas de gestación) y el 12 a 14,5% de los gemelos nacen antes de las 34 semanas de gestación.^{37, 38} Este mayor riesgo de parto prematuro, especialmente antes de las 34 semanas de gestación, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria.³⁹

Debido a los factores biológicos inherentes, los embarazos gemelares tienen un aumento de las tasas de complicaciones obstétricas y perinatales como la preeclampsia, la hemorragia postparto y el parto prematuro, factores de riesgo conocidos de mortalidad materna y perinatal.³⁶

Los embarazos gemelares se pueden clasificar según la cigosidad y la corionicidad aunque la clasificación según cigosidad no es tan relevante clínicamente ya que la corionicidad es la que va a determinar las probabilidades de desarrollar alguna complicación. Según la cigosidad: pueden ser monocigóticos: Un solo ovocito fecundado que se divide posteriormente o dicigóticos: dos ovocitos fecundados que dará lugar a gestación bicorial. La determinación de la cigosidad se realiza por el estudio del ADN realizando una amniocentesis, una biopsia corial o una cordocentesis.^{40, 41}

La corionicidad será la que determine el pronóstico y el resultado del embarazo. Además de las complicaciones propias de las gestaciones múltiples, se incrementan los riesgos de los problemas maternos. Puede

determinarse por ecografía, basándose en el análisis del sexo fetal, la separación de las placentas y según las características de la membrana amniótica que separa los dos sacos amnióticos.^{42, 43}

El embarazo dicigótico es el más frecuente, representa el 66% de los embarazos gemelares; la herencia es el factor más importante, se hereda en forma autosómica recesiva; las madres con antecedente de embarazo gemelar dicigótico tienen una probabilidad 2 a 4 veces mayor de que el fenómeno se repita en los embarazos subsecuentes. El embarazo gemelar aumenta con la edad, la paridad y la raza, siendo más frecuente en la raza negra.^{44, 45}

En comparación con los embarazos únicos, los embarazos gemelos tienen más probabilidades de ser complicados por trastornos hipertensivos, diabetes mellitus gestacional, anemia, parto prematuro, hemorragia ante y postparto y muerte materna.⁴⁶ Es indudable que los embarazos gemelares tienen más probabilidad de desarrollar parto prematuro que los embarazos únicos, aunque su magnitud puede ser subestimada.⁴⁷

El ultrasonido es el único método seguro y confiable para el diagnóstico y evaluación del embarazo gemelar, aunque las mejorías en la detección de los gemelos por examen ecográfico de rutina no ha llevado a una reducción significativa de la mortalidad perinatal. Esto puede ser debido a falta de protocolos estandarizados para el diagnóstico y manejo del embarazo gemelar en lugar de la tecnología en sí.⁴⁸

Desde el trabajo de Liggins y Howie,⁴⁹ ha habido numerosos artículos científicos sobre corticoides antenatales para reducir el SDR. Este tratamiento con esteroides ha sido recomendado por los Institutos Nacionales de Salud, el Congreso Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), así como otras asociaciones médicas ante el parto prematuro (26-34 Semanas de edad gestacional), tanto para embarazos únicos como gemelares.^{50, 51, 52}

La posología de los fármacos que en diversos estudios se llegó a un acuerdo unánime para su administración es de dos dosis de betametasona de 12mg. Vía intramuscular con intervalo de 24 horas o cuatro dosis de dexametasona de 6mg. Vía intramuscular con intervalo de 12 horas.⁵¹

1.2 ANTECEDENTES:

Viteri OA. et al (febrero, 2016); realizó un estudio secundario tipo ensayo aleatorizado para la prevención del parto prematuro en gestaciones múltiples que nacieron entre las 24 0/7 a 36 6/7 semanas de edad gestacional, en la división de medicina materno- fetal del departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias reproductivas del centro de salud de la Universidad de Texas en Houston, Estados Unidos, estudio que comprendió entre los años 2004 a 2006, el estudio tuvo como objetivo estimar si los corticoides antenatales antes de las 37 semanas de gestación se asocian con una reducción de la incidencia de síndrome de distress respiratorio (SDR) y morbilidad neonatal en gemelos prematuros. Dentro del estudio se compararon las mujeres que recibieron corticoides antenatales durante el embarazo entre, las que no recibieron corticoides y se observó los resultados en las complicaciones neonatales en gemelos prematuros. El SDR del recién nacido fue la principal complicación que se estudió, clínicamente se diagnosticó como un síndrome de distress respiratorio tipo I, y la necesidad de terapia oxigenatorio ($FiO_2 > 0.40$). Dentro de los resultados del estudio se obtuvo que de un total de 432 mujeres, nacieron 850 neonatos de los cuales solo 300 (35%) recibieron corticoides antenatales. Después de una regresión multivariada, los corticoides antenatales no se asociaron con una reducción en la incidencia de SDR en gemelos prematuros de 24 0/7 a 36 6/7 semanas de gestación (81 [27%] comparado con 92 [17%] neonatos, RR ajustado 1.28, 95% intervalo de confianza [IC] 0.97-1.71) o de morbilidad neonatal (87 [29%] con 108 [20%] neonatos, RR ajustado 1.28, 95% [IC] 0.97-1.71), por el contrario, la exposición a corticoides antenatales se asoció a una mayor necesidad de admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (235 [78%] con 322 [59%] neonatos, RR ajustado 1.22, 95% [IC]

1.09-1.36) y de ventilación mecánica (70 [23%] con 66 [12%] neonatos, RR ajustado 1.52, 95% [IC] 1.12-2.09) centrándose en el análisis correspondiente a todos los gemelos prematuros de menos de 34 semanas de gestación (n=311), de los cuales solo 161 (52%) recibieron corticoides antenatales, se obtuvieron similares resultados, los corticoides antenatales no se asociaron con una reducción en la incidencia de SDR (66 [41%] con 68 [45%] neonatos, RR ajustado 1.01, 95% [IC] 0.76-1.34) o morbilidad neonatal (72 [45%] con 81 [54%] neonatos, RR ajustado 0.95, 95% [IC] 0.74-1.22), las tasas de admisión a UCIN y de ventilación mecánica fueron similares entre los grupos. El estudio concluye que la administración de corticoides antenatales en gemelos prematuros no se asocia a una menor incidencia de síndrome de distress respiratorio y de morbilidad neonatal.⁵³

Kosinska K. et al (Junio, 2016). Realizo un estudio de análisis retrospectivo de neonatos que nacieron entre 26 – 34 semanas de edad gestacional y recibieron un ciclo completo de corticoides ante el inminente parto prematuro con datos médicos de embarazos gemelares que nacieron en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Medica de Varsovia, en Varsovia, Polonia, estudio que comprendió entre los años de 2006 y 2014, el objetivo del estudio fue evaluar las complicaciones perinatales en gemelos prematuros, a los que se les administro un ciclo completo de corticoides antenatales dependiendo del intervalo de tiempo entra la administración y el nacimiento, se comparó dos grupos, grupo 1: uso de corticoides antes de los 7 días del parto; grupo 2: uso de corticoides después de los 7 días del parto, se uso dos dosis de betametasona de 12mg. Intramuscular con intervalo de 24 horas o cuatro dosis de dexametasona de 6mg. Intramuscular con intervalo de 12 horas, las causas de parto prematuro en el estudio fueron, labor de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, sufrimiento fetal agudo, con inminente muerte de alguno de los fetos y hemorragia del tercer trimestre, dentro de su estudio se definió como complicaciones respiratorias: síndrome de distress respiratorio del neonato, displasia broncopulmonar, la necesidad de ventilación mecánica o ventilación a presión positiva.

El síndrome de distress respiratorio fue diagnosticado por síntomas clínicos (taquipnea, taquicardia, retracciones costales, quejido espiratorio, aleteo nasal, cianosis) y hallazgos en radiografía de tórax. El estudio obtuvo una muestra de 106 embarazos gemelares 50 para el grupo 1 y 56 para el grupo 2, dentro del estudio, encontraron una reducción significativa de complicaciones respiratorias como principal el síndrome de distress respiratorio, en el grupo 1 en comparación con el grupo 2, además se encontró que las complicaciones respiratorias de tipo síndrome de distress respiratorio eran significativamente mayores en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 (74,1% vs 54,5%, $P = 0,003$), los neonatos gemelos estuvieron hospitalizados más tiempo en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 ($42,6 \pm 19,1$ vs $33,4 \pm 21,7$ días, $P < 0,001$); se concluyó que dentro de los factores que influyen significativamente en la reducción de incidencia de complicaciones respiratorias tipo SDR en gemelos prematuros fue el uso de corticoides neonatales antes de los 7 días del parto, para el sexo masculino (odds ratio ajustado, 0,16; [IC] 95%, 0,02-0,90) y para el sexo femenino (Odds ratio, 0,71; [IC] 95% 0,40-0,90).⁵⁴

Kuk, J-Y, et al (Junio, 2013); realizó un estudio de cohortes retrospectivo de embarazos gemelares que nacieron entre 24 a 34 semanas de edad gestacional, en el departamento de obstetricia y ginecología del centro médico de Samsung, la universidad escuela de medicina de Sungkyunkwan, de Seúl, república de Corea y el departamento de Obstetricia, Ginecología, y Ciencias reproductivas de la universidad de California, San Francisco, Estados Unidos, el estudio comprendió entre los años de enero de 1995 y mayo del 2011, el objetivo del estudio fue investigar el efecto de un único ciclo de corticoides antenatales en la incidencia de síndrome de distress respiratorio (SDR) en gemelos prematuros dependiendo del intervalo de tiempo entre la administración del corticoides y el momento del parto, dentro del estudio se agruparon dos principales grupos de estudio, aquel grupo que no recibió corticoides (grupo control) y el grupo que recibió un ciclo completo de corticoides antenatales (grupo de casos), este grupo lo dividió en subgrupos dependiendo del intervalo de tiempo desde la administración del

corticoide y el momento del parto, que comprendió; menos de 2 días, entre 2 y 7 días, y más de 7 días, de los cuales comparo individualmente cada subgrupo con el grupo control, los corticoides se utilizaron fueron cuatro dosis de dexametasona de 6mg. Intramuscular con intervalo de 12 horas, o de dos dosis de betametasona de 12mg. Intramuscular con intervalo de 24 horas. Dentro de las diferentes complicaciones neonatales que se estudió, la principal fue el desarrollo de SDR en los recién nacidos gemelos, el diagnóstico de SDR fue dado por la presencia de un hallazgo radiográfico de tórax más un signo clínico de distress respiratorio (quejido respiratorio, retracción intercostal o subcostal, requerimiento suplementario de oxígeno, o administración de surfactante exógeno pulmonar). Dentro del estudio se obtuvo un total de 234 embarazos gemelares: 61 embarazos para el grupo control, 83 embarazos para el grupo intervalo menor de 2 días, 57 embarazos para el grupo entre 2 y 7 días y 33 embarazos para el de más de 7 días. Dentro de los resultados, se halló que el grupo que uso de corticoides antenatales con un periodo menor de 2 días antes del parto no redujo significativamente la incidencia de SDR (odds ratio ajustado [aOR], 1,089, 95% Intervalo de confianza [IC], 0,524 e 2,262; P = 0,819), igualmente el grupo que uso corticoides antenatales con un periodo mayor de 7 días antes del parto no redujo significativamente la incidencia de SDR (odds ratio ajustado aOR 2,205; [IC] 95%, 0,773 e 6,292; P = 0,139). Sin embargo en el grupo que uso corticoides antenatales con un periodo entre 2 y 7 días antes del parto si fue significativamente menor la incidencia de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros (odds ratio ajustado aOR, 0,419; [IC] 95%, 0,181 e 0,968; P = 0,42). Se concluyó que el uso de corticoides antenatales disminuye la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el recién nacido gemelar prematuro y que el intervalo óptimo para la administración del corticoide es de 2 a 7 días antes del parto.⁵⁵

Melamed N, et al (Mayo, 2013); realizo un estudio de cohortes retrospectivo usando la recolección de datos de embarazos únicos y gemelares que nacieron entre la edad gestacional de 24 y 34 semanas en El Centro Canadiense de Coordinación de Red Neonatal que basa sus

datos principalmente en el Centro de Atención Materno-Infantil (MiCare) del Hospital Mount Sinai, Toronto, Ontario, Canadá que comprendió entre enero del 2010 y diciembre del 2014. Dentro del estudio se agruparon dos principales comparaciones de estudio, la primera comparación busco modificaciones en la incidencia de complicaciones neonatales entre gemelos prematuros que recibieron un ciclo completo de corticoides antenatales entre el primer día y el 7° día antes del parto (grupo casos) y los que no recibieron corticoides antenatales (grupo control), la segunda comparación busco modificaciones en la incidencia de complicaciones neonatales entre fetos nacidos de embarazos únicos prematuros que recibieron un ciclo completo de corticoides antenatales entre el primer día y el 7° día antes del parto (grupo casos) y los que no recibieron corticoides antenatales (grupo control). El ciclo de corticoides que utilizaron fue la administración de cuatro dosis de dexametasona de 6mg. Intramuscular con intervalo de 12 horas, o de dos dosis de betametasona de 12mg. Intramuscular con intervalo de 24 horas. Dentro de todos los factores que busco el estudio, uno de los principales fueron las complicaciones respiratorias, en el cual se incluyó el síndrome de distress respiratorio y la necesidad de uso de ventilación mecánica. En la metodología del estudio evaluó un total de 25 536 nacimientos entre 24 y 34 semanas de gestación de los cuales 2 516 nacimientos de gemelos prematuros fueron incluidos en el estudio, 1 758 (69.9%) recibieron corticoides antenatales entre el 1° y 7° días antes del parto y 758 (30.1%) no recibieron corticoides antenatales. Dentro de los resultados se obtuvo que la administración de un ciclo completo de corticoides antenatales entre el 1° y 7° día antes del parto en embarazos gemelares se asoció con una reducción en la mortalidad neonatal (ajustado odds ratio 0.42 [95% [IC] 0.24-0.76] P= 0.007), además se obtuvo que la administración de un ciclo completo de corticoides antenatales entre el 1° y 7° días antes del parto en embarazos gemelares se asoció con una reducción en el uso de ventilador mecánico (ajustado odds ratio 0.47 [95% [IC] 0.35-0.63] P= 0.003), no se logró evidenciar una disminución significativa en la incidencia de SDR en embarazos gemelares. El estudio concluye que la administración de un ciclo completo de corticoides antenatales entre el 1° y 7° días antes del

parto en embarazos gemelares comprendidos entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional se asocia con una reducción clínicamente significativa con respecto a mortalidad neonatal, y morbilidad respiratoria a corto plazo.⁵⁶

Choi S-J, et al (June, 2013); realizo un estudio retrospectivo que evaluó embarazos únicos y gemelares que nacieron entre la semanas 24 – 34 de edad gestacional y sobre las complicaciones neonatales de tales embarazos en el departamento de obstetricia y ginecología del centro médico de Samsung, la universidad escuela de medicina de Sungkyunkwan, de Seúl, republica de Corea del Sur, el estudio comprendió entre los años de enero de 1996 y diciembre del 2005, dentro del estudio se agruparon cuatro principales grupos de estudio, grupo 1; embarazos gemelares prematuros que no se les administro corticoides antenatales, grupo 2; embarazos gemelares prematuros que se les administro un ciclo completo de corticoides antenatales grupo 3; embarazos gemelares prematuros que se les administro dos ciclos completos de corticoides antenatales, grupo 4; embarazos gemelares prematuros que se les administro más de tres ciclos completos de corticoides antenatales, un ciclo completo de corticoides comprendía la utilizaron de cuatro dosis de dexametasona de 6mg. Intramuscular con intervalo de 12 horas, o de dos dosis de betametasona de 12mg. Intramuscular con intervalo de 24 horas, la repetición de los ciclos de corticoides categorizaba a los grupos de estudio, Dentro de todas las complicaciones neonatales que se estudiaron, la principal y motivo del estudio fue la incidencia de síndrome de distress respiratorio (SDR) en el recién nacido, diagnosticado por la presencia de: quejido respiratorio, retracción costal, incremento en el requerimiento de oxígeno ($FiO_2 > 0.4$) y diagnóstico de hallazgos radiográficos de tórax. Durante los 10 años de estudio se evidencio 211 embarazos gemelares prematuros de los cuales por criterios de exclusión se encontró una muestra de 117 embarazos gemelares prematuros. En el estudio se obtuvo que el SDR es más frecuente en embarazos gemelares que en embarazos únicos (41,0% vs 25,3%, $P < 0,001$), en el grupo de embarazos únicos prematuros el uso de corticoides antenatales independientemente del número de ciclos

completos administrados, se asoció con una reducción en la incidencia de SDR, en comparación con el grupo que no recibió corticoides, (odds ratio 0,349, 95% [IC] 0,226, 0,537, P <0,001), sin embargo en el grupo de embarazos gemelares prematuros la incidencia de SDR no se redujo significativamente en las comparaciones de los tres grupos de uso de corticoides antenatales con el grupo que no uso corticoides. El estudio concluye que un ciclo completo de corticoides antenatales o más ciclos se asocian a una reducción significativa en la incidencia de SDR en embarazos únicos, sin embargo la dosis y el intervalo estándar actual para la administración de corticoides antenatales ya sea en dosis única completa o múltiple no se asocia a una reducción significativa en la incidencia de SDR en embarazos gemelares nacidos entre 24 a 34 semanas de edad gestacional.⁵⁷

Bibbo C. et al (noviembre, 2012); realizo un estudio de cohortes retrospectivo que evaluó nacimientos de embarazos gemelares entre la edad gestacional de 24 – 34 semanas en el departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias reproductivas de la escuela de Medicina Mount Sinai, de Nueva York, NY, Estados Unidos, el estudio comprendió entre los años de enero del 2006 y enero del 2011, el objetivo principal del estudio fue estimar la eficacia del uso de rescate de corticoides antenatales en embarazos gemelares, se comparó los resultados neonatales en gemelos expuestos a un ciclo de corticoides durante su embarazo (grupo de único ciclo de corticoides), con los resultados neonatales en gemelos expuestos a un ciclo de rescate de corticoides durante su embarazo (grupo de corticoides de rescate), el estudio utilizo la definición de la ACOG, al uso de corticoide de rescate a aquel que recibe un nuevo ciclo de corticoide en un paciente que ya ha recibido un ciclo único de corticoide en un lapso de más de dos semanas (14 días) y menos de 33 semanas de gestación, el corticoide usado fue betametasona en dos dosis de 12mg. Intramuscular con intervalo de 24 horas, la principal complicación neonatales que se estudio fue el síndrome de distress respiratorio el cual fue diagnosticado clínicamente por retracción costales, aleteo nasal, quejido espiratorio, radiográficamente por presencia de vidrio esmerilado, y opacidades

bilaterales. En el periodo de estudio se obtuvo un total de 130 neonatos gemelos, 42 neonatos recibieron corticoide de rescate y 88 neonatos recibieron un único ciclo de corticoides, se obtuvieron los siguientes resultados: no hay diferencia significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en los dos grupos de estudio (Odds ratio ajustado 1,28, 95% Intervalo de confianza 0,50-3,26), sin embargo los resultados asociados al síndrome de distress respiratorio fueron menos frecuentes en el grupo de corticoides de rescate, que incluyo número de días de ventilación mecánica para neonatos ($7,3 \pm 3,3$ frente a $33,9 \pm 25,3$, $P = 0,003$), el número de días que requieren de una Fio2 de $> 21\%$ ($6,3 \pm 4,3$ frente a $33,3 \pm 25,8$, $P = 0,003$) y una menor incidencia de utilización de ventilación mecánica (>14 días) o muerte en ventilación mecánica (0 frente a $12,5\%$, $P = 0,016$). El estudio concluye que en gemelos nacidos antes de las 34 semanas de gestación, el uso de corticoides antenatales de rescate, puede estar asociado con una disminución en las complicaciones respiratorias asociados al síndrome de distress respiratorio, mas no se asocia con la disminución en la incidencia de síndrome de distress respiratorio ante el uso de corticoides antenatales de rescate, se necesitan más estudios para evaluar el efecto de corticoides antenatales de rescate en embarazos gemelares.⁵⁸

1.3 IDENTIFICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La prevalencia de las gestaciones gemelares ha aumentado en las últimas décadas y continúa aumentando, resultado de un retraso en la procreación propio de sociedades que buscan primero la realización personal y éxito socioeconómico y un aumento en el acceso a las tecnologías de reproducción asistida. Se considera como de "alto riesgo obstétrico" dada la mayor proporción de complicaciones tanto para la madre como para los recién nacidos.

El parto prematuro en embarazos gemelares es en gran medida una de las principales complicaciones durante la gestación y de esta el síndrome de distress respiratorio del recién nacido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

Desde los estudios pioneros de Liggins y Howie,⁴⁹ hasta consensos a nivel mundial, es reconocido que la administración de corticoides antenatales previene el síndrome de distress respiratorio en embarazos únicos, sin embargo las actuales guías de manejo recomiendan la administración de corticoides antenatales en embarazos gemelares que están en riesgo de parto prematuro, siguiendo los mismos protocolos de embarazos únicos, basados principalmente en la extrapolación de datos de embarazos únicos. La seguridad, beneficio y eficacia de regímenes similares de corticoides antenatales en embarazos gemelares no se han estudiado suficientemente o siguen siendo poco claros, y los datos disponibles en la literatura presentan resultados inconsistentes.^{51, 52}

Por todo lo expuesto, surge la inquietud del investigador y de la comunidad en general por abordar el tema y determinar los resultados del uso de corticoides antenatales como prevención de síndrome de distress respiratorio en embarazos gemelares. No obstante, cabe señalar la contribución científica para la comunidad académica local, al realizar este proyecto; resultando útil como base de datos para ulteriores investigaciones.

1.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿En qué medida el uso de corticoides antenatales previenen el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el hospital Víctor Lazarte de Trujillo?

1.5 HIPÓTESIS

1.5.1 Nula (H₀).

El uso de corticoides antenatales no previene el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

1.5.2 Alterna (H1).

El uso de corticoides antenatales previene el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 General

Determinar en qué medida el uso de corticoides antenatales previenen el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

1.6.1 Específicos

- Determinar el uso y el tiempo de algún tipo de terapia de apoyo oxigenatorio o ventilatorio en gemelos prematuros con y sin uso de corticoides antenatales en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.
- Identificar el tiempo de intervalo entre el uso del corticoide y el parto con mejores resultados sobre la morbilidad respiratoria en gemelos prematuros en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.
- Determinar la estancia y el tiempo en la unidad intensiva de cuidados neonatales gemelos prematuros con y sin uso de corticoides antenatales en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.
- Determinar el uso y el tiempo del respirador artificial en gemelos prematuros con y sin uso de corticoides antenatales en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 POBLACIONES

2.1.1 POBLACIÓN DIANA

La población en estudio estará constituida por todos gemelos prematuros quienes hayan recibido o no corticoides durante su embarazo y que hayan sido hospitalizados en el período de estudio comprendido del 2016 en el Servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

2.1.2 POBLACIONES DE ESTUDIO

Está constituida por la población diana más los que cumplan con los criterios de selección: criterios de inclusión y criterios de exclusión tanto para casos como para controles.

2.1.3 CASOS.

Todos los recién nacidos gemelos prematuros quienes hayan recibido corticoides durante su embarazo y que hayan sido hospitalizadas en el período de estudio del 2016 en el Servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

2.1.4 CONTROLES.

Todos los recién nacidos gemelos prematuros quienes no hayan recibido corticoides durante su embarazo y que hayan sido hospitalizadas en el período de estudio del 2016 en el Servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS

1. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos entre la edad gestacional de 22 y 34 semanas con 6 días y que hayan recibido corticoides antenatales durante la gestación.
2. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos de parto prematuro que padecieron de síndrome de distress respiratorio.
3. Todas las causas por la que se produjo el parto antes de las 37 semanas de gestación.
4. Historias clínicas con datos completos.

CONTROLES

1. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos entre la edad gestacional de 22 y 34 semanas con 6 días y que no hayan recibido corticoides antenatales durante la gestación.
2. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos de parto prematuro que padecieron de síndrome de distress respiratorio.
3. Todas las causas por la que se produjo el parto antes de las 37 semanas de gestación.
4. Historias clínicas con datos completos.

2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

CASOS

1. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos entre la edad gestacional de 22 y 34 semanas con 6 días y que no hayan recibido corticoides antenatales durante la gestación.
2. Todos los embarazos únicos o múltiples que no sean gemelares.
3. Todos los Neonatos gemelos nacidos muertos.
4. Todos los neonatos gemelos que nacieron con alguna malformación congénita
5. Todos los neonatos gemelos nacidos vivos con un percentil < 3 para su edad gestacional (se ha demostrado que la restricción de crecimiento fetal afecta el impacto del uso de corticoides antenatales).^{59, 60, 61}

6. Historias clínicas con datos incompletos.

CONTROLES:

1. Todos los Neonatos gemelos nacidos vivos entre la edad gestacional de 22 y 34 semanas con 6 días y que hayan recibido corticoides antenatales durante la gestación.
2. Todos los embarazos únicos o múltiples que no sean gemelares.
3. Todos los Neonatos gemelos nacidos muertos.
4. Todos los neonatos gemelos que nacieron con algún malformación congénita
5. Todos los neonatos gemelos nacidos vivos con un percentil < 3 para su edad gestacional (se ha demostrado que la restricción de crecimiento fetal afecta el impacto del uso de corticoides antenatales).^{59, 60, 61}
6. Historias clínicas con datos incompletos

2.3 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO

2.3.1 Unidad de análisis

La unidad de análisis lo constituye cada uno de los neonatos gemelares nacidos de parto prematuro y que durante su gestación recibieron corticoides y que fueron hospitalizados en el Servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

2.3.2 Unidad de muestreo.

La unidad de muestreo lo constituyen las historias clínicas.

2.3.3 Tamaño muestral.

El marco muestral está conformado por los neonatos gemelares nacidos de parto prematuro y que durante su gestación recibieron corticoides y que fueron hospitalizados o no en el Servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo durante el periodo comprendido de estudio

2.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para casos y controles:

TAMAÑO DE MUESTRA DE CASOS Y CONTROLES:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 PQ(r+1)}{(p_1 - p_2)^2 r} \quad P = \frac{P_2 + rP_1}{1+r} \quad Q = 1 - P$$

Donde:

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ Coeficiente de confiabilidad para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0.84$ Coeficiente de confiabilidad para $\beta = 0.20$

$r =$ Razón de número de controles por caso $r = 2$

$P_1 =$ Proporción de controles que estuvieron expuestos (0.508)*

$P_2 =$ Proporción de casos que están expuestos (0.333)*

$n =$ Números de casos

$$P = \frac{0.333 + 2 \times 0.508}{1 + 2} = 0.450$$

$$Q = 1 - 0.450 = 0.550$$

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 0.450 \times 0.550 \times (2 + 1)}{(0.508 - 0.333)^2 \times 2} = 96$$

$n = 48$ Casos

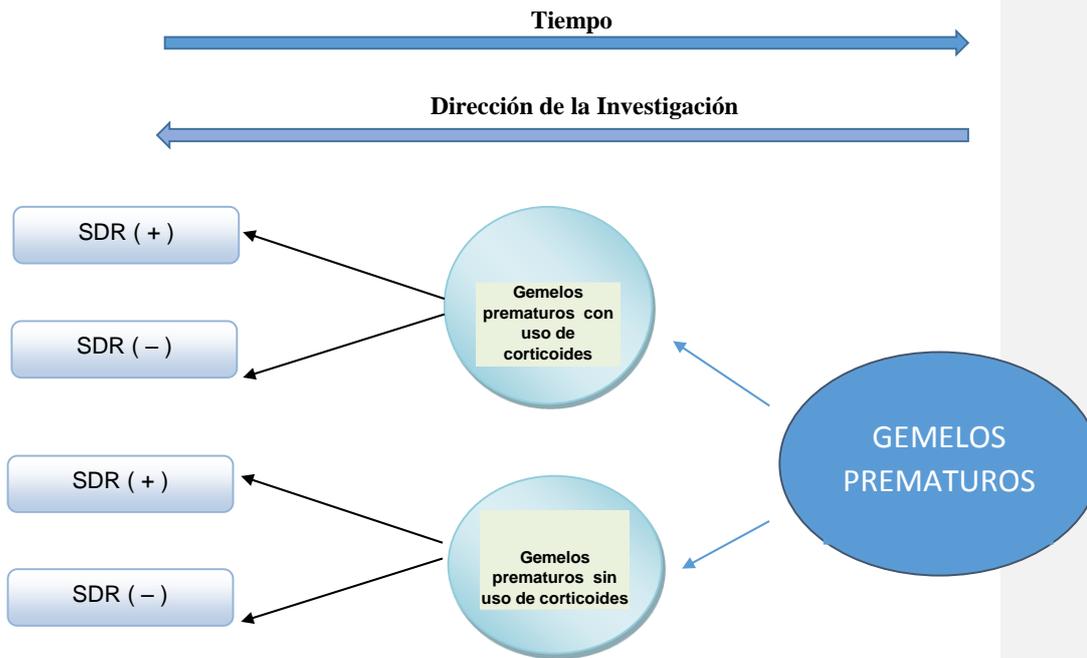
Población I: (Controles) = 96 embarazos gemelares

Población II: (Casos) = 48 embarazos gemelares

(*): Datos recolectados de la proporción de pacientes que utilizaron y no utilizaron corticoides.⁵⁵

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio corresponde a un diseño de casos y controles.



SDR: síndrome de distress respiratorio

2.5 VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable	Tipo	Escala de medición	DEF. OPERACIONAL	Indicador
Dependiente Síndrome de distress respiratorio	Catórica	Nominal	Se caracteriza por uno o más de los siguientes signos: retracción intercostal, aleteo nasal, retracción xifoidea, disociación toracoabdominal y quejido espiratorio. ⁷ Radiológicamente presenta un patrón de vidrio esmerilado, opacidad difusa reticulonodular broncograma aéreo. ⁷	Si no
Independientes Corticoides antenatales	Catórica	Nominal	- Betametasona dos dosis de 12mg. Intramuscular con un intervalo de 24 horas. ⁵¹ ó - Dexametasona cuatro dosis de 6mg. Intramuscular con un intervalo de 12 horas. ⁵¹	Si No

2.6 PROCEDIMIENTOS

2.6.1 Procedimiento de obtención de datos

- 1.1 Ingresarán al estudio los neonatos gemelos prematuros quienes cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que hayan acudido al Servicio neonatología del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo durante el período de estudio de todo el 2016.
 1. Una vez que han sido identificados los neonatos gemelares prematuros quienes se usó o no corticoides durante gestación, se hará un listado de todas se seleccionara todos los que ingresarán definitivamente al estudio tanto para el grupo control como para el grupo de casos.
 2. De cada historia clínica seleccionada se tomarán los datos pertinentes para el estudio, para lo cual se construyó una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal efecto (ANEXO 1 Y ANEXO 2).
 3. Se recogerá la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva y luego proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7 RECOLECCION Y ANÁLISIS DE DATOS

El registro de datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 23.0, los que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

2.7.1 Estadística descriptiva

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculará la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar, el rango. También se obtendrán datos de distribución de frecuencias.

2.7.2 Estadística analítica

En el análisis estadístico se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2); la asociación será considerada significativa si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

2.7.3 Estadígrafos según el estudio

Dado que el estudio evalúa el factor de riesgo, se calculará en una asociación significativa entre las variables dicotómicas del grupo de estudio (casos o controles) y cada variable de factor de riesgo el Odds ratio (OR).

		SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO	
		+	-
USO DE CORTICOIDES ANTENATALES	+	a	b
	-	c	d

$$OR = \frac{a \times b}{c \times d}$$

2.8 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será realizado tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contará con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte de Trujillo.

RESULTADOS

Se revisaron 302 historias clínicas de madres que tuvieron embarazos gemelares correspondientes al periodo comprendido entre enero del 2012 y diciembre del 2016, del servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, de las cuales se obtuvieron 210 historias clínicas en las que se presentó el parto antes de las 37 semanas de gestación.

En el servicio de obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y en diversas guías de manejo, está estipulado como protocolo general, la administración de corticoides antenatales hasta la edad gestacional de 34 semanas con 6 días para todo embarazo sea único o múltiple. Este estudio realizo su análisis a los embarazos gemelares que presentaron el parto entre la edad gestacional de 22 semanas hasta 34 semanas con 6 días adaptándose al protocolo del servicio. De las 210 historias clínicas que presentaron el parto antes de las 37 semanas, se les aplico los criterios de inclusión y exclusión resultando en 160 historias clínicas presentaron el parto entre la edad gestacional de 22 semanas y 34 semanas con 6 días, de las cuales solo 144 historias sirvieron para el estudio, como se detalla en la sección de *tamaño de muestra*, de las cuales fueron 48 para casos y 96 para controles.

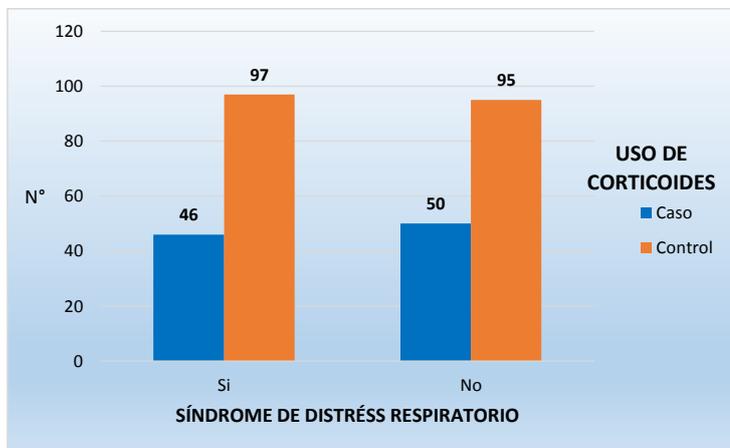
TABLA N°1: NUMERO DE CASOS Y CONTROLES QUE DESARROLLARON Y NO DESARROLLARON EL SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Síndrome de distress respiratorio	Gemelos Prematuros		Total
	Caso	Control	
Si	46	97	145
No	50	95	143
Total	96	192	288
X² = 0.174		P = 0.677 > 0.01	
OR = 0.901		I.C. 95% (0.552; 1.471)	

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que no existe diferencia significativa entre la administración de corticoides antenatales y la no administración de corticoides antenatales para el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en el recién nacido gemelar prematuro. odds ratio 0.901 [95% [IC] 0.552 - 1.471] P= 0.667 > 0.01

GRAFICA N° 1: NUMERO DE CASOS Y CONTROLES QUE DESARROLLARON Y NO DESARROLLARON EL SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

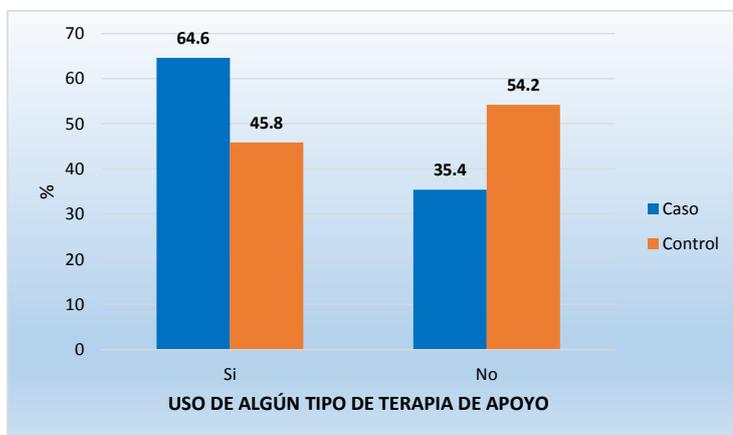
TABLA N° 2: NUMERO Y PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE UTILIZARON Y NO UTILIZARON DE ALGUN TIPO DE TERAPIA OXIGENATORIA Y VENTILATORIA PARA LOS CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Uso de algún tipo terapia de apoyo	Gemelos Prematuros			
	Caso		Control	
	N°	%	N°	%
Si	62	64.6	88	45.8
No	34	35.4	104	54.2
Total	96	100	192	100
(Número de días de Uso) t-student = 1.339		P = 0.182 > 0.01		

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que de los casos que si desarrollaron el síndrome un 64.6 % requirió de algún tipo de terapia respiratoria y un 45.8% de los controles que si desarrollaron el síndrome requirió de algún tipo de terapia respiratoria. Para los casos el número de días que se requirió de la terapia fue de mínimo 1 día y máximo 8 días con un promedio de casi 6 días. Para los controles el número de días que se requirió de la terapia fue de mínimo 4 días y máximo 8 días con un promedio de casi 5 días, sin significancia estadística $P = 0.182 > 0.01$.

GRAFICA N° 2: PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE UTILIZARON Y NO UTILIZARON DE ALGUN TIPO DE TERAPIA OXIGENATORIA Y VENTILATORIA PARA LOS CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

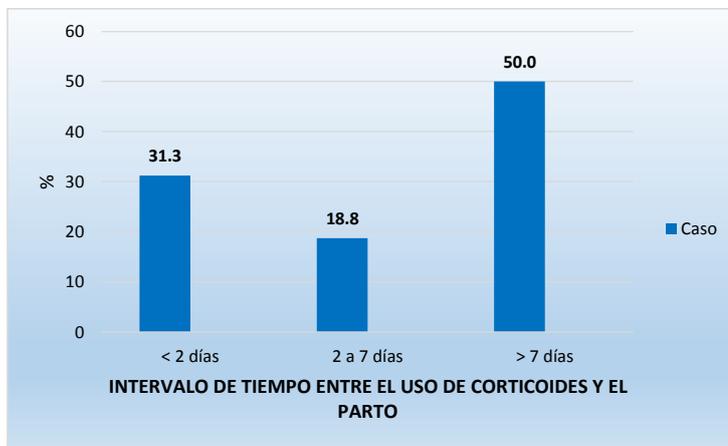
TABLA N° 3: NUMERO Y PORCENTAJE DE LOS EMBARAZOS GEMELARES QUE USARON CORTICOIDES Y INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL USO DE CORTICOIDE Y EL PARTO EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Intervalo de tiempo entre el uso de corticoides y el parto	Uso de corticoides	
	Caso	
	N°	%
< 2 días	15	31.3
2 a 7 días	9	18.7
> 7 días	24	50.0
Total	48	100

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que de los embarazos gemelares el intervalo de tiempo entre el uso de corticoides y el parto para < 2 días fue de 15 (31.3%), para 2 a 7 días fue de 9 (18.8%) y para > de 7 días fue de 24 (50%), a la mayor parte de embarazos gemelares el parto se produjo con más de 7 días desde el momento de la colocación del corticoide.

GRAFICA N° 3: PORCENTAJE DE LOS EMBARAZOS GEMELARES QUE USARON CORTICOIDES Y INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL USO DE CORTICOIDE Y EL PARTO EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

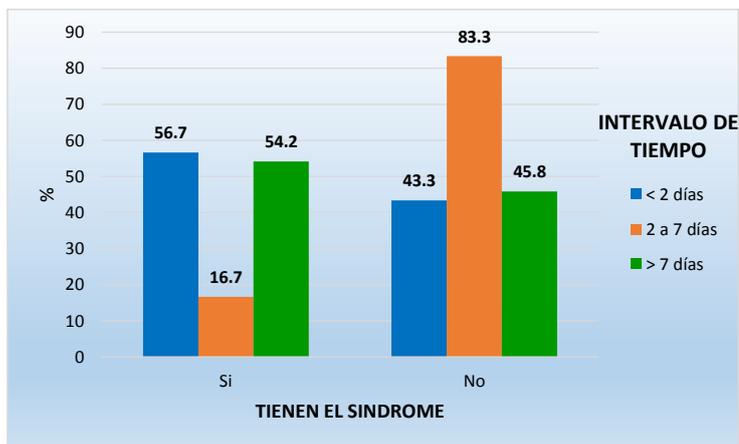
TABLA N° 4: NUMERO Y PORCENTAJE DE LOS RECIEN NACIDOS GEMELARES QUE TUVIERON Y NO TUVIERON EL SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO DE ACUERDO AL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL USO DE CORTICOIDES Y EL PARTO PARA LOS CASOS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Síndrome de Distress Respiratorio	Intervalo de tiempo entre el uso de corticoides y el parto					
	< 2 días		2 a 7 días		> 7 días	
	N°	%	N°	%	N°	%
Si	17	56.7	3	16.7	26	54.2
No	13	43.3	15	83.3	22	45.8
Total	30	100	18	100	48	100

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que de cada intervalo de tiempo desde la colocación del corticoide y el momento del parto, el que genera menor índice de síndrome de distress respiratorio en el recién nacido gemelar prematuro es el intervalo de 2 a 7 días, con 3 recién nacidos (16.7%) que si desarrollan el síndrome y 15 recién nacidos (83.3%) que no desarrollan el síndrome, en comparación con los demás intervalos.

GRAFICA N° 4: PORCENTAJE DE LOS RECIEN NACIDOS GEMELARES QUE TUVIERON Y NO TUVIERON EL SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO DE ACUERDO AL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL USO DE CORTICOIDES Y EL PARTO PARA LOS CASOS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

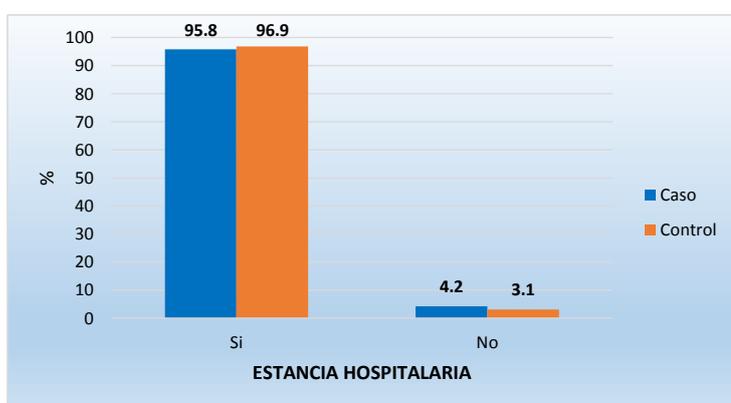
TABLA N° 5: NUMERO Y PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE ESTUVIERON EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES NO EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Estancia UCIN	Gemelos Prematuros			
	Caso		Control	
	N°	%	N°	%
Si	92	95.8	186	96.9
No	4	4.2	6	3.1
Total	96	100	192	100
(Número de días) t-student = 2.253		P = 0.025 > 0.01		

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que para los casos 92 (95.8%) requirieron de admisión a UCIN y para los controles 186 (96.9%), independientemente si es que desarrollo el síndrome o no desarrollo. Para los casos el número de días que se requirió de admisión a UCIN fue de mínimo 9 días y máximo 54 días con un promedio de 12 días. Para los controles el número de días que se requirió de admisión a UCIN fue de mínimo 7 días y máximo 60 días con un promedio de casi 16 días, sin diferencia significativa para ambos grupos $P = 0.025 > 0.01$.

GRAFICA N° 5: PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE ESTUVIERON EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

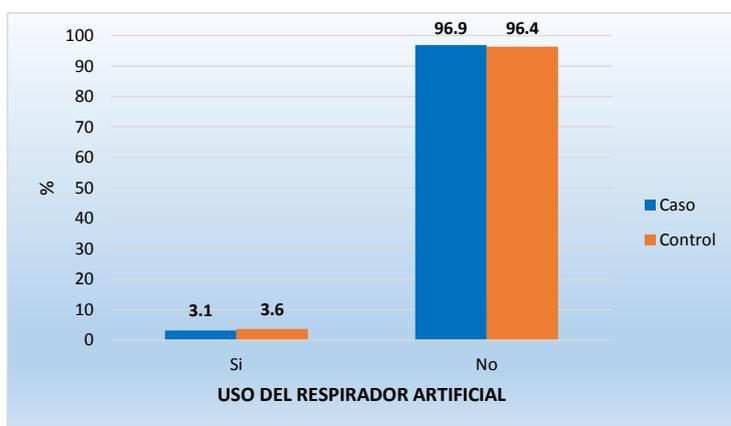
TABLA N° 6: NUMERO Y PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE USARON Y NO USARON DE VENTILACION MECANICA ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES EN GEMELOS PREMATUROS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.

Uso del Ventilación Mecánica	Gemelos Prematuros			
	Caso		Control	
	N°	%	N°	%
Si	3	3.1	7	3.6
No	93	96.9	185	96.4
Total	96	100	192	100
t_{-student} = 2.462		P = 0.039 > 0.01		

FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

Se observa que de los casos y que desarrollaron el síndrome un 3 (3.1%) requirieron de ventilación mecánica y de los controles y que desarrollaron el síndrome un 7 (3.6%) requirieron de ventilación mecánica, para los casos el número de días que se requirió de ventilación mecánica fue un mínimo de 3 días y un máximo de 4 días, con un promedio de 3 días, para los controles el número de días que se requirió de ventilación mecánica fue un mínimo de 3 días y un máximo de 7 días, con un promedio de 4 días. Sin significancia estadística $P = 0.039 > 0.01$.

GRAFICA N° 6: PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS QUE USARON Y NO USARON DE VENTILACION MECANICA ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES EN GEMELOS PREMATUROS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE DE TRUJILLO PERIODO; ENERO 2012 – DICIEMBRE 2016.



FUENTE: HOSPITAL LAZARTE, HISTORIAS CLINICAS 2012 - 2016

DISCUSIÓN

El presente trabajo investigo mediante un diseño de casos y controles, retrospectivo si el uso de corticoides antenatales previenen en alguna medida el síndrome de distress respiratorio en el recién nacido gemelar prematuro en un periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2016 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Se demuestra mediante la tabla N° 1 que el uso de corticoides antenatales no previene y no disminuye la incidencia en el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros (odds ratio 0.901 [95% IC] 0.552 - 1.471] $p= 0.667 > 0.01$).

Al igual que el estudio realizado por *Viteri OA. Et al* realizado en estados unidos en 2016, en el que no se logra demostrar una disminución significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el gemelo prematuro (66 [41%] vs 68 [45%] neonatos, RR ajustado 1.01, [IC] 95% 0.76 - 1.34), asimismo el estudio realizado por *Choi SJ. Et al*, en corea del sur en 2013 en el que utilizo dosis únicas y múltiples de corticoides antenatales, concluyo que no existe una reducción significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el gemelo prematuro.

Se demuestra mediante la tabla N° 2 que de la proporción de casos que si desarrollaron el síndrome solo un 64.6% requirió de algún tipo de terapia oxigenatorio o ventilatoria y que de la proporción de controles que si desarrollaron el síndrome solo un 45.8% requirieron de la terapia, ya sea el uso de CPAP, cánula nasal o casco cefálico, en relación al número promedio de días que se requirió de la terapia; en los casos fue de casi 6 días y para los controles fue de 5 días y medio. Sin encontrarse diferencia significativa entre los 2 grupos $P = 0.182 > 0.01$. Ninguno de los estudios presentados en los antecedentes utilizó el promedio de días de los que se requirió de terapia oxigenatorio o ventilatoria, tanto para casos como para controles.

En la tabla N° 3 se demuestra que la mayor proporción de casos se encuentran en un intervalo de tiempo entre el uso de corticoides y el parto de más de 7 días con un (50%) en segundo orden menos de 2 días con un (31.3%) y por último de 2 a 7 días con un (18.7%).

En la tabla N° 4 se demuestra que el mejor intervalo de tiempo desde la administración del corticoide y el momento del parto, es de 2 a 7 días. para este estudio es el mejor intervalo en el que no se desarrolla el síndrome de distress respiratorio en un 83.3% en comparación con los demás intervalos, (2 a 7 días vs < 2 días; 83.3% vs 43.3%), (2 a 7 días vs > 7 días; 83.3% vs 45.8%). al igual que el estudio realizado por *Kosinska K. Et al.* en Varsovia en el año 2016, que encuentra una disminución significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el gemelo prematuro, solo en el grupo en el que el periodo de tiempo entre la administración del corticoide y el momento del parto fue menor de 7 días, en comparación con el grupo de más de 7 días (74,1% vs 54,5%, $p = 0,003 > 0.01$), para el sexo masculino (odds ratio ajustado, 0,16; [IC] 95%, 0,02-0,90) y para el sexo femenino (odds ratio, 0,71; [IC] 95% 0,40-0,90). Asimismo el estudio realizado por *Kuk JY. Et al.* en corea del sur y estados unidos en el 2013 encuentra que el intervalo óptimo para la administración de corticoide es de 2 a 7 días, ya que en su estudio, este intervalo mostro una disminución significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio (odds ratio ajustado aOR, 0,419; [IC] 95%, 0,181 e 0,968; $p = 0,42$). El estudio realizado por *Melamed N. Et al* en Canadá en el año 2013 concluyo que la administración de un ciclo completo de corticoides antenatales entre el 1° y 7° día antes del parto en embarazos gemelares prematuros se asocia con una reducción clínicamente significativa con respecto a la morbilidad respiratoria a corto plazo, sin embargo no encuentra reducción en el síndrome de distress respiratorio.

En la tabla N° 5 se demuestra que la admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) no existe diferencia significativa tanto para el grupo de casos como para el de controles (95.8% vs 96.9%; $p = 0.025 > 0.01$) respectivamente. En el estudio realizado por *Kuk JY. Et al.* En corea del sur y estados unidos en el 2013 para el grupo que uso corticoides con un intervalo

de 2 a 7 días desde la administración del corticoide y el momento del parto en comparación con el grupo que no utilizó corticoides (100% vs 96.5% $p = 0.22 > 0.01$) no halló diferencias significativas en ambos grupos para la admisión a UCIN. En el estudio realizado por *Viteri OA. Et al.* Realizado en Estados Unidos en 2016 no encontró diferencias significativas en su grupo que usaron corticoides antenatales y los que no usaron (100% vs 97%; IC 95% aRR 1.04 (0.99-1.09)) con respecto a la admisión a UCIN en ambos grupos. En el estudio realizado por *Choi SJ. Et al* en Corea del Sur en el 2013, no encontró diferencia significativa en el grupo que no utilizaron corticoides antenatales en comparación con los grupos que usaron un ciclo de corticoides o más de un ciclo (100% vs 97.9% vs 100% $p = 0.612 > 0.01$) en relación con la admisión a UCIN. El presente estudio halló similares resultados en relación con los estudios preliminares presentados.

En la tabla N° 6 se demuestra que no existe diferencia significativa para el uso de ventilación mecánica en el recién nacido gemelar prematuro que desarrolló el síndrome tanto para casos como para controles, (3.1% vs 3.6%; $p = 0.039 > 0.01$). En el estudio realizado por *Viteri OA. Et al.* Hecho en Estados Unidos en 2016 no encontró diferencias significativas en su grupo que usaron corticoides antenatales y los que no usaron (40% vs 36%; IC 95% aRR 1.28 (0.94-1.74)) con respecto al uso de ventilación mecánica en el gemelar prematuro que desarrolló el síndrome. En el estudio realizado por *Kuk JY. Et al.* En Corea del Sur y Estados Unidos en el 2013 para el grupo de intervalo de 2 a 7 días en comparación con el grupo que no utilizó corticoides (48.2% vs 60.7% $p = 0.020 > 0.01$) no halló diferencia significativa en ambos grupos en relación con el uso de ventilación mecánica. En el estudio realizado por *Choi SJ. Et al.* En Corea Del Sur en el 2013, no encontró diferencia significativa en el grupo que no utilizaron corticoides antenatales en comparación con los grupos que usaron un ciclo de corticoides o más de un ciclo (53.2% vs 59.6% vs 53.1% $p = 0.183 > 0.01$) en relación con el uso de ventilación mecánica en el gemelo prematuro. El presente estudio halló similares resultados en relación con los estudios preliminares presentados.

El presente estudio no halló una disminución significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el gemelo prematuro, al igual que el estudio de *Viteri OA. Et al* y el estudio de *Choi SJ. Et al*, en comparación con los estudios de *Kosinska K. Et al*, *Kuk, JY. Et al*, y *Melamed N, Et al*. Que si hallaron una disminución significativa en la incidencia de síndrome de distress respiratorio en el gemelo prematuro, sin embargo, como se demostró en el presente estudio y en todos los estudios en que si hubo una disminución en la incidencia del síndrome, el intervalo óptimo para presentarse el parto y la administración de corticoide es de 2 a 7 días o en su defecto < de 7 días. Situación que en el presente estudio por presentarse la mayor parte de casos en el intervalo de tiempo de < 2 días y > 7 días, no se logró dar a conocer esa tendencia, sin embargo se da a conocer que el intervalo de 2 a 7 días influye en una disminución significativa para desarrollar el síndrome. En los estudios de *Viteri OA. Et al*. Y de *Choi SJ, Et al*. No indican y no diferencian en que intervalo de tiempo se hallaban sus casos, motivo por el cual, tal vez no hallaron una disminución en la incidencia del síndrome.

CONCLUSIONES

1.- El uso de corticoides antenatales no previene significativamente el desarrollo de síndrome de distress respiratorio en gemelos prematuros.

2.- El porcentaje de uso de algún tipo de terapia oxigenatorio o ventilatoria para los recién nacidos gemelares prematuros que usaron corticoide durante su gestación y que además desarrollaron el síndrome de distress respiratorio fue de 64.6% y para los que no usaron corticoides durante su gestación y que desarrollaron el síndrome fue de 45.8%, el tiempo promedio de utilización de la terapia para los que usaron corticoide y desarrollaron el síndrome fue de 6 días y para los que no usaron corticoide y desarrollaron el síndrome fue de 5 días sin existir diferencia significativa entre los 2 grupos.

3.- El mejor intervalo de días para la administración de corticoide antenatal y la presentación del parto es de 2 a 7 días con un 83.3% de recién nacidos prematuros que no desarrollan el síndrome de distress respiratorio, en comparación con el intervalo < de 2 días (43.3%) y el intervalo de >7 días (45.8%).

4.- El porcentaje de admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para los recién nacidos gemelares prematuros que usaron corticoide durante su gestación fue de 95.8% y para los que no usaron corticoides durante su gestación fue de 96.9%, el tiempo promedio de admisión a UCIN para los que usaron corticoide fue de 12 días y para los que no usaron corticoide fue de 16 días sin existir diferencia significativa entre los 2 grupos.

5.- El porcentaje de recién nacidos gemelares prematuros que requirieron de ventilación mecánica y que usaron corticoide durante su gestación fue de 3.1% y para los que no usaron corticoides durante su gestación fue de 3.6% sin existir diferencia significativa entre los 2 grupos. El tiempo promedio de utilización de ventilación mecánica para los que usaron corticoide fue de 3 días y para los que no usaron corticoide fue de 4 días.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda dentro de lo posible la administración de corticoide antenatal en un periodo de tiempo de 2 a 7 días antes del parto, ya que se evidencio que es el intervalo óptimo para la administración del corticoide, ya que podría reducir la probabilidad de desarrollar el síndrome de distress respiratorio en el recién nacido gemelar prematuro, sin embargo es necesario mayores estudios para poder unificar y protocolizar este hallazgo.
2. Se recomienda la realización de estudios multicentricos con mayor muestra poblacional y de tipo cohorte prospectivos, con la finalidad de corroborar las tendencias observadas en el presente estudio y estudios extranjeros, para así buscar un cambio en el conocimiento y la actitud frente a un embarazo gemelar que probablemente finalice antes del término.
3. La necesidad de establecer conciencia e interés por parte de la comunidad médica y la sociedad en general para encontrar una forma de poder evitar los resultados respiratorios adversos en el recién nacido gemelar prematuro que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal que conlleva una preocupación en todos los ámbitos aparte del ámbito sanitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubaltelli FF, Bonafè L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Biol Neonate*. 1998;74:7–15.
2. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr*. 1996;63:93–8.
3. Hermansen CL, Lorah, KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*. 2007;76:987–94.
4. Kumar P, Sandesh Kiran PS. Changing trends in the management of respiratory distress syndrome (RDS). *Indian J Pediatr*. 2004;71:49–54.
5. EuroNeoNet Annual Report for VLGAI 2006.
6. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-147.e8
7. Fehlmann E, Tapiab JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Aprémont I, García-MZ, Grandif C, Ceriani JC y Grupo Colaborativo Neocosur, Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study, *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):393-400
8. Gonzales C, Omaña A. Síndrome de distres respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina *Bol Pediatr*. 2006; 46(1):160-165.
9. Morilla A, Tamayo V, Carro E, Fernández L. Enfermedad de la membrana hialina en cuba. *Rev Cubana Pediatr* 2007;79(2).

10. José M. Ceriani C. Aspectos Epidemiológicos de la Prematurez y Cuidados iniciales del Prematuro de Muy Peso al Nacer. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2009. Cap.16 Pag. 223 – 238.
11. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Obstet Gynecol Scand*. 2003 Aug;82(8):687-704 19.C.
12. Nápoles DM, Fernández ED, De la Rosa PB. Modalidades terapéuticas con corticosteroides antenatales en el pretérmino. *MEDISAN* 2012; 15(4): 565
13. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977, 56:247-253
14. EURO-PERISTAT. Better statistics for better health for pregnant women and their babies [Internet]. European perinatal health report. [www.europeristat.com]. Accessed 29 March 2010. 2008. Ref Type: Report.
15. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60:1–70.
16. Ananth CV, Joseph KK, Smulian JC. Trends in twin neonatal mortality rates in the United States, 1989 through 1999: influence of birth registration and obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1313–21.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis. *Lancet* 2012; 379:2162-2172.
18. Lawn JE, Kinney M. A decade of change for newborn survival, policy and programmes: a multi-country analysis. *Health Policy and Planning*, 2012.

19. Blencowe H , Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M and Lawn J, Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births Blencowe et al. *Reproductive Health* 2013, 10(Suppl 1):S2
20. Black R, et al. Dia mundial del nacimiento prematuro [Internet]. 2013 march. Disponible en: https://www.unicef.org/venezuela/spanish/Dia_Mundial_del_Nacimiento_Prematuro_CdP_Conjunto.pdf
21. Avila J, Machuca V, Tavera MS y Carrasco MG. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011 – 2012 Lima: Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología, 2013. 188p
22. Devine P, Malone F. Maternal complications associated with multiple pregnancy. *Clin obstet Gynecol* 2004;47(1): 227-236.
23. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. “Manejo del Embarazo Gemelar” Edición 2013; págs. 107 IGSS, Guatemala.
24. Santos I, Matijasevich A. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22(4): 350 – 9.
25. Pschirrer ER, Monga R. Risk factors of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 727 – 34.
26. Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS One* 2011;6:e25239.
27. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36:162–8.
28. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004;111: 1294–6.

29. Piccoli GB, Arduino S, Attini R, Parisi S, Fassio F, Biolcati M, et al. Multiple pregnancies in CKD patients: an explosive mix. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:41–50.
30. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics* 2013; 131:548–58.
31. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birth weight: an international study. *Am J Public Health*. 2002; 92: 1323-30.
32. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305-15.
33. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012;36:156-61.
34. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007;22:1264-72.
35. Sunderam S, Kissin DM, Flowers L, et al. Assisted reproductive technology surveillance— United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2012;61:1-23.
36. Joshua P. Vogel, Regina MT, Armando S, Pilar AB, Widmer M, Souza JP, Merialdi M, Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries; *PLOS ONE* | www.plosone.org 1 August 2013, Volume 8, Issue 8, e70549.
37. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
38. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol* 2010;27:537-42.

39. Verma RP. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:542-55.
40. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2012; 3: 45-52.
41. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol*. 2010; 26: 239-49.
42. Cameron A, Edwards J, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 14: 347-56.
43. Refuerzo J, Momirova V, Peaceman A, Sciscione A, Rouse D, Caritis S et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol*. 2012; 27: 537-42
44. Briceño P, Briceño S. Embarazo gemelar en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2011; 64: 3-14.
45. Torres C, Pérez G, Benavides J, Guzmán M. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 78: 181-6.
46. Kinzler WL, Ananth CV, Vintzileos AM. Medical and economic effects of twin gestations. *J Soc Investig* 2000;7:321-7.
47. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-102.
48. Santos JB, Reyna EV, Torres DC. Ultrasound usefulness in twin pregnancies diagnosis, *Rev. Latin. Perinat*. 19 (2) 2016.
49. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-25. (Level II)

50. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454. (Level 1)
51. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 147, December 1994. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee on Obstetric Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48:340-2.
52. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000;17:1-18.
53. Viteri OA, Blackwell SC, Chauhan SP, Refuerzo JS, Pedroza C, Salazar XC, and Sibai BM, Antenatal Corticosteroids for the Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Premature Twins No. 3. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128: 583–591.
54. Kosinska KK, Szymusik I, Urban P, Zachara M and Wielgos M, Relation between time interval from antenatal corticosteroids administration to delivery and neonatal outcome in twins, *j. obstet. gynaecol. res.* vol. 42, no. 6: 625–631, June 2016
55. Kuk J-Y, An J-J, Cha H-H, et al. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:xx-xx.
56. Melamed N, Shah J, Yoon EW, Pelausa E, Lee S, Shah PS, Murphy KE, for the Canadian Neonatal Network Investigators™, The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2016) 10.1016/j.ajog.2016.05.037.

57. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 173–179.
58. Bibbo C, Deluca L, Gibbs K, Saltzman D, Rebarber A, Green R, Fox N. Rescue corticosteroids in twin pregnancies and short-term neonatal outcomes. *BJOG* 2013;120:58–63.
59. van Stralen G, van der Bos J, Lopriore E, Te Pas AB, Bloemenkamp KW, Walther FJ, et al. No short-term benefits of antenatal corticosteroid treatment in severely preterm growth restricted fetuses: a case-control study. *Early human development* 2009 Apr;85(4):253-7.
60. Mitsiakos G, Kovacs L, Papageorgiou A. Are antenatal steroids beneficial to severely growth restricted fetuses? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2013 Oct;26(15):1496-9.
61. Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, et al. The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants. *International journal of medical sciences* 2015;12(4):295-300.

ANEXOS

ANEXO N° 1
USO DE CORTICOIDES ANTENALES PARA PREVENCION DE SINDROME
DE DISTRESS RESPIRATORIO EN GEMELOS PREMATUROS EN EL
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE DE TRUJILLO 2016

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: MADRE

N° de Registro:

GRUPO:

CASOS : ()
CONTROLES : ()

1. APELLIDOS.....
2. EDAD MATERNA: (AÑOS)
3. EDAD GESTACIONAL DE TERMINO DE EMBARAZO:.....
4. PERIODO DE EDAD GESTACIONAL:
<28 SEMANAS: <32 SEMANAS:
32 A <37 SEMANAS:.....
5. USO DE CORTICOIDES DURANTE GESTACION (SI) (NO)
6. INTERVALO DE TIEMPO DESDE COLOCACION DE CORTICOIDE
HASTA TERMINO DE GESTACION:
<2 DIAS: 2 – 7 DIAS: >7 DIAS:
7. TIPO DE PARTO REALIZADO:
CESAREA: VAGINAL:.....

ANEXO N° 2
USO DE CORTICOIDES ANTENALES PARA PREVENCIÓN DE SÍNDROME
DE DISTRESS RESPIRATORIO EN GEMELOS PREMATUROS EN EL
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE DE TRUJILLO 2016

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: RECIEN NACIDO

N° de Registro: FETO N°: (1) (2)

GRUPO:

CASOS : ()
CONTROLES : ()

1. APELLIDOS:.....
2. SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO AL NACIMIENTO
(SI) (NO)
3. TIPO DE TERAPIA OXIGENATORIA O VENTILATORIA
USADA:..... N° DIAS.....
4. ADMISIÓN A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
(UCIN): (SI) (NO) N° DIAS.....
5. USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA (SI) (NO)
N° DIAS.....