

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Especialista en

Pediatría

Modalidad: Residentado Médico

TÍTULO

**“MADURACIÓN PULMONAR PRENATAL CON CORTICOIDES COMO
FACTOR PROTECTOR DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN
RECIÉN NACIDOS MENORES DE 28 SEMANAS DE GESTANTES CON
RUPTURA PREMATURA PROLONGADA DE MEMBRANAS”**

AUTOR:

MC. DIAZ LLEGADO RAUL MARTIN

ASESOR:

Dr. HUGO PEÑA CAMARENA

2019

1. DATOS GENERALES:

1.1 TÍTULO:

MADURACIÓN PULMONAR PRENATAL CON CORTICOIDES COMO FACTOR PROTECTOR DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIEN NACIDOS MENORES DE 28 SEMANAS DE GESTANTES CON RUPTURA PREMATURA PROLONGADA DE MEMBRANAS

1.2 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

- **De acuerdo al Tipo de Investigación:** Observacional Analítico de Tipo Cohorte Prospectivo.
- **De acuerdo al fin que persigue:** Aplicada.

1.3 UNIDAD ACADÉMICA:

Escuela de Postgrado. Dirección de Segunda Especialización en Medicina Humana.

1.4 EQUIPO DE INVESTIGACIÓN:

- Díaz Llegado Raúl Martín
- Peña Camarena Hugo

1.5 RESPONSABLE DEL PROYECTO:

Díaz Llegado Raúl Martín

Médico Residente de Tercer año de Pediatría del Hospital Regional Docente de Trujillo. Email: mllegado@hotmail.com Teléfono: 920050068

1.6 INSTITUCIÓN DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO:

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Trujillo.

1.7 DURACIÓN:

- **FECHA INICIO:** 01 - enero - 2019
- **FECHA TÉRMINO:** 01 - enero - 2020

2. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

RESUMEN:

En este estudio se evalúa conseguir madurar el pulmón prenatal con corticoides y de esta manera prevenir el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), patología que afecta a neonatos prematuros y que al no recibir tratamiento oportuno y adecuado puede comprometer su vida. La importancia del presente estudio es reducir la morbimortalidad del síndrome de dificultad respiratoria mediante la creación de protocolos de manejo que contribuyan a un adecuado manejo de esta patología.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Síndrome de Distrés Respiratorio, alteración ventilatoria que se produce en el neonato pre-término, es un cuadro de insuficiencia pulmonar que comienza después del nacimiento y aumenta en gravedad durante los 2 primeros días de vida. Esta patología se debe a la falta de surfactante pulmonar, sustancia elaborada por los neumocitos tipo II, reviste alveolos, evita el cierre pulmonar durante la espiración.¹

Actualmente esta patología es muy recortada debido a la administración de surfactante y al soporte ventilatorio. Los síntomas que se presentan son taquipnea, y dificultad respiratoria progresiva que requiere oxigenoterapia. La administración de los corticosteroides antenatales favorece la madurez del pulmón, la administración después del nacimiento de surfactante cambia la evolución, reduciendo la morbilidad y mortalidad.²

La Organización Mundial de Salud (OMS) en su estudio “Reducción de la mortalidad de recién nacidos” de enero del 2016 registra que la mayoría de las defunciones de recién nacidos se produce en zonas pobres. Las defunciones de recién nacidos, produjo 45% de las defunciones en infantes. La mayor parte de las defunciones de recién nacidos (75%) se produce dentro de los 7 primeros días de vida. Los principales motivos de defunciones de neonatos: la prematuridad, sepsis.³

El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia en el artículo “Estado Mundial de la Infancia 2016” señala la mortalidad en niños Perú durante el año 2015: 15 defunciones / cada mil nacidos vivos (Mnv). No obstante, la región sierra del país es de 25 defunciones por Mnv. En el 2015 las muertes neonatales 11 / mil RN (superior al ciclo 2010=2013 reportaron 9 defunciones/ Mnv).⁴

La publicación sobre “Vigilancia Epidemiológica de Mortalidad Fetal y Neonatal en el Perú”, la primera causa de muertes neonatales en el año 2014 es la prematuridad con un 24%, luego le la sepsis.⁵

El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el “Análisis de Situación de Salud del año 2016” señala que el Departamento de La libertad, es el segundo departamento con mayor mortalidad neonatal después de Lima.⁶

Según informe estadístico del Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo del año 2016, la principal patología en los recién nacidos prematuros es SDR y además primer motivo de morbilidad neonatal y hospitalización a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Problema: ¿Es la maduración pulmonar prenatal con corticoides un factor protector de SDR en RN menores de 28 semanas de gestantes con ruptura prematura prolongada de membranas atendidos en UCIN-HRDT?

2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Pérez Ramírez, R. publicó en el año 2018, un análisis de tipo cohorte, realizado en Hospital de Guadalajara, sobre morbilidad y mortalidad en recién nacidos en un lugar de cohesión baja a corticoides prenatales; los pacientes son seleccionados de una cohorte admitida entre enero de 2016 y agosto de 2017. Del total de la muestra se escogieron para el estudio los recién nacidos menores a 37 semanas y que fueron hospitalizados. De forma retrospectiva se investigó en las historias clínicas maternas la indicación y administración de corticosteroides antenatales.

Para confrontar proporciones utilizó Chi cuadrado, evaluación de medias con t de Student. La asociación entre corticoides antenatales y variables dependientes ejecutó con Chi cuadrado. Se utilizó programa IBM SPSS Statistics versión 20. Se ingresaron 1083 prematuros, recibieron corticosteroides prenatales el 42% (455/1083), SDR el 35% (n: 379).

Al estudiar la frecuencia de SDR y muertes según el uso de corticosteroides prenatales, no obtuvo protección, inclusive se obtuvo más frecuencia SDR y muerte en neonatos que recibieron corticoides (con corticosteroides prenatales n:455, SDR 43.5% y mortalidad 25.3%; sin corticosteroides n: 628, SDR 28.8% y mortalidad 20.2% $p < 0.001$).⁷

Roberts, D., publicó en el año 2017, un análisis sistémico de 48 ensayos controlados aleatorios que incluyó a 8158 recién nacidos prematuros, utilizando para su análisis estadístico el software RW MAN 5; estimando que corticoides antenatal confrontación con el placebo, disminuye la mortalidad en 28% (RR 0.72, IC95%: 0.58 a 0.89, participantes: 6729, ensayos: 15), así como también bajó el SDR en 34% (RR 0.66, IC 95%: 0.56-0.77, participantes: 7764, ensayos: 28).⁸

López Suárez, O. publicó en el año 2014, un análisis tipo retrospectivo, descriptivo, de RNPT nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España entre enero 2008 y diciembre 2011, evaluando conexión tiempo que pasó desde administración corticoides prenatales y requerimiento

surfactante exógeno, indagando encontrar punto en el que debemos indicar repetir corticosteroides.

Los criterios de inclusión fueron : recién nacidos prematuros < 32 semanas y/o < 1500g cuyas madres se administró dosis completa corticosteroides. Estadístico análisis realizó con software SPSS v.20, usando t de Student, ANOVA, prueba Wilcoxon, Kruskal Wallis U de mann-Whitney. Durante 4 años se registraron 114 neonatos con < 32 semanas y/o < 1500 g. 91 neonatos (63%) se administró maduración pulmonar completa, 21 (15%) una pauta inconclusa, 32 (22%) no recibieron corticosteroides. De los 91 pacientes con pautas completa de corticoides, a 45 se les administró surfactante y a 46 no.⁹

Méndez Silva, L., análisis descriptivo, observacional, retrospectivo. Población de estuvo conformada neonatos pretérmino que se hospitalizaron en UCIN del Hospital León-Guanajuato, 01 /01/ 2013 – 01/ 01/ 2014. Variables cuantitativas: peso, edad gestacional. Variables cualitativas: diagnóstico al ingreso, complicaciones, causas muerte. Durante ese lapso de tiempo se hospitalizaron en UCIN 428 neonatos, siendo 96 (22.4%) nacidos pretérmino. Enfermedad más común de hospitalización fue el (SDR) (n:49, 51%, IC95%: 41-60), la causa más frecuente de muerte fue SDR (14 casos).¹⁰

2.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

Actualmente el síndrome de dificultad respiratoria es una enfermedad frecuente, afectando a la gran parte de neonatos prematuros y que, al no recibir un tratamiento oportuno tanto de los factores precipitantes, como de los factores post parto, puede llegar a comprometer la vida del neonato, motivo por el cual acciones durante la labor de parto para disminuir los muertos en recién nacidos es la aplicación corticoides antenatales (ACS), los cuales se deben administrar a las mujeres embarazadas de 23 a 34 semanas que están en riesgo de parto pretérmino en los próximos siete días para prevenir o disminuir la gravedad de SDR. Los

corticoides antenatales mejoran el proceso de maduración pulmonar fetal y la bioquímica con un aumento de la síntesis de surfactante, lo que resulta en una mejor función pulmonar.

Se espera que el presente estudio contribuya a disminuir la morbimortalidad por síndrome de dificultad respiratoria en prematuros, y, por tanto, se pueda crear protocolos de manejo de esta patología.

Finalmente, se tiene como propósito la obtención de resultados que puedan ser de utilidad en próximos estudios a realizar sobre la administración de corticoides prenatales, debido a que en la actualidad la cantidad de estudios nacionales son pocos y la población implicada es la suficiente como para realizar estudios sobre el tema planteado.

2.4 OBJETIVOS:

- **GENERALES:**
 - Verificar que la maduración pulmonar prenatal con corticosteroides es un factor protector de SDR en RN Prematuros de menos de 28 semanas de gestantes con ruptura prematura prolongada de membranas (RPPM).

- **ESPECÍFICOS:**
 - Determinar la frecuencia de SDR en RN Prematuros de menos de 28 semanas de gestantes con ruptura prematura prolongada de membranas que recibieron maduración pulmonar prenatal con corticosteroides.

 - Determinar la frecuencia de SDR en RN Prematuros de menos de 28 semanas de embarazadas con RPPM que no recibieron maduración pulmonar prenatal con corticosteroides.

2.5 MARCO TEÓRICO:

Las alteraciones pulmonares en los recién nacidos prematuros son la causa más frecuente de ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) siendo SDR Neonatal el más importante, su prevención con corticosteroides antenatales y su tratamiento administración surfactante, presión positiva continua (CPAP) han permitido que la morbilidad debida a este síndrome haya disminuido significativamente.^{11,12}

El tratamiento con corticosteroides en la prevención del Síndrome de Distres Respiratorio Neonatal debe aplicarse a embarazadas en peligro de parto prematuro entre 24^o y 34^o semanas.^{13,14}

Para obtener el máximo beneficio del tratamiento con corticoides se debe administrar Betametasona (12 mg ^C/24 h, 2 do) o Dexametasona (6 mg ^C/12 h, 4 do) y que el nacimiento se produzca luego de 24 horas, pero en menos de 7 días de haber recibido el tratamiento.^{13,14}

Cuando nace un prematuro, la mayoría requieren soporte ventilatorio utilizando como primera elección el CPAP que es un tipo de ventilación administra presión al árbol bronquial permitiendo la mecánica respiratoria del neonato y como segunda elección la ventilación mecánica, que realiza el movimiento de gas hacia y desde los pulmones por medio de un equipo conectado al paciente.¹⁵

Cuando el CPAP no mejora la dificultad respiratoria, los neonatos prematuros son ingresados a ventilación mecánica con el objetivo de estabilizar el pulmón manteniéndolo abierto durante todo el ciclo respiratorio, siendo sus indicaciones para el inicio: la falla del CPAP (10 cm de H₂O y FiO₂ 100%), PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 60 mmHg, nasal., Puntuación de Silverman-Anderson > 6.¹⁵

2.6 HIPÓTESIS:

La maduración pulmonar con corticoides es un factor protector de SDR en RN nacidos menores de 28 semanas de gestantes con ruptura prematura prolongada de membranas.

2.7 METODOLOGÍA:

2.7.1 POBLACIÓN:

RN < 28 semanas de gestantes con ruptura prematura prolongada de membranas ingresados a UCIN-HRDT durante enero 2019 a enero 2020.

2.7.2 MUESTRA: Se utilizará la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1 - P_1) / P_1 + (1 - P_2) / P_2}{(\ln(1 - \varepsilon))^2}$$

Dónde:

- n = muestra requerida para cada grupo
- Z= 1.96 (Para un nivel de confianza de 95%)
- P1 = 40%.¹⁶
- P2 = 20%.¹⁶
- ε = precisión (10%)

Aplicando la fórmula, tenemos que la muestra será de 56 RN < 28 sem. de mujeres embarazadas con RPPM en cada cohorte.

2.7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

. Criterios de Inclusión:

- RN menores de 28 semanas de mujeres embarazadas con RPPM ingresados a UCIN-HRDT.
- RN menores de 28 semanas que nacieron después de las 24 horas y antes de los 7 días de haber culminado el tratamiento de maduración pulmonar con corticoides.

. Criterios de Exclusión:

- Recién nacido menores de 28 semanas con diagnósticos de anencefalia o anomalías cromosómicas confirmadas incompatibles con la vida.
- Recién nacido menores de 28 semanas que tras haber realizado una reanimación continua y adecuada durante diez minutos, no presentan signos vitales.

2.7.4 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional analítico, longitudinal, cohorte prospectiva

2.7.5 DEFINICIONES OPERACIONALES:

. *SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA*

Enfermedad pulmonar que se presenta predominantemente en recién nacidos prematuros, con aumento de la demanda de O₂, signos radiográficos asociados a reducción de la tensión superficial.

. *RUPTURA PREMATURA PROLONGADA DE MEMBRANAS*

Ruptura de membranas que supera 24 horas antes del inicio de trabajo de parto.

. CORTICOIDES PRENATALES

Son medicamentos administrados a las madres que tienen una probabilidad alta de parto prematuro inminente, a fin de ayudar a acelerar la madurez pulmonar fetal.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
INDEPENDIENTE: Maduración Pulmonar con Corticoides	Cualitativa	nominal	SI NO
DEPENDIENTE: Síndrome de Dificultad Respiratoria	Cualitativa	nominal	SI NO

2.7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizará el software IBM SPSS Statistics Versión 20. Así como la medida de asociación estadística de riesgo relativo con intervalo de confianza del 95%. Estudio de corticoides antenatales y variables dependientes realizará con Chi cuadrado.

2.7.7 ASPECTOS ÈTICOS:

Este proyecto se presentará al comité de Ética e Investigación de la UPAO y del HRDT; teniendo presente la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)¹⁷ y la declaración de Helsinki II¹⁸.

2.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Sweet V, Ozek R., Hallman E, Greisen M, Carnielli G, “Consenso Europeo en el manejo del SDR en recién nacidos pretérmino” Update, 104 (2014), páginas 352-369.
2. Pérez J, Ramírez J, Blancas O, “Enfermedad de Membrana Hialina: Mortalidad y Factores de Riesgo Maternos y Neonatales”. Ginecol Obstet México 2007; 75/353=360.
3. OMS. “Reducción de la mortalidad de recién nacido”. Nota descriptiva N°333. Enero 2016. [Actualizado en noviembre 2015].
4. UNICEF. “Estado Mundial de la Infancia 2017 - Perú: Terminar con desigualdades y proporcionar oportunidades a la infancia”. Junio 2016. [Actualizado diciembre 2017; [citado el 15 de enero de 2017].
5. Gerencia de Epidemiología - MINSA. “Mortalidad Fetal y Neonatal en el Perú”. 2016.
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades- MINSA. “Análisis de Situación de Salud del año 2016”. [Actualizado en enero 2017].
7. Pérez Ramírez, Rene. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos que recibieron corticoides antenatales. An Pediatr (Barc). Noviembre 2018, pág. 07.
8. Roberts, D. 2016. Corticoides antenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en gestantes con riesgo de parto pretérmino. Cochrane, 273 pages.
9. López Suárez, O. Corticoides antenatales para evitar el SDR en neonatos pretérminos. An Pediatr (Barcelona), vol. 82, núm. 2, octubre 2014, pp. 120-124.

10. Méndez Silva, L. Morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino. *Acta Universitaria México*, 16; 2; 2014, páginas 47-52.
11. Sakonidou S, Dhaliwal J. Manejo del SDR en neonatos prematuros. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017; 120:257.
12. Fuchs K, Gyamfi C, Gyamfi, P. El efecto de la exposición a terapia con corticoides antenatales en recién nacidos prematuros. *Am J Pediatrics*. 2014; 122:1032-1038.
13. Patel RM, Zimmerman K. Profilaxis temprana con cafeína y riesgo de falla de la presión positiva inicial continua en las vías respiratorias en bebés con muy bajo peso al nacer. *J Pediatr* 2017; 190:108.
14. Amiya RM, Mlunde LB. Corticosteroides prenatales para reducir el riesgo del SDR en neonatos de mujeres con riesgo de parto pretérmino. *An Pediatr*. 2015; 81:120-128
15. Liggins GC, Howie RN. Ensayo controlado de tratamiento con corticosteroides antenatales para prevención del SDR en neonatos pretérminos. *Pediatrics* 2014; 51/514=526
16. Bioestadística (55-10536). Estudio de Cohortes. Departamento de Estadística Universidad Carlos III de Madrid. 2016; 3-5.
17. Ley general de salud. N° 26842. D.S.N° 007-98-SA. Perú, 20 /07/ 2012.
18. Declaración Helsinki, Asociación Médica Mundial. Hong Kong, octubre, 2012.

2.9 CRONOGRAMA DE TRABAJO

ETAPAS	FECHA		DEDICACION SEMANAL ((Hrs)
	INICIO	TERMINO	
Revisión bibliográfica	15-8-18	12-9-18	6
Aprobación del proyecto	17-9-18	24-9-18	2
Recolección de datos	01-01-19	01-01-20	6
Procesamiento y análisis de datos	04-01-20	04-02-20	6
Elaboración del informe	05-02-20	05-03-20	6

2.10 RECURSOS

1.- DISPONIBLES:

1.1. Personal

- Investigador 01
- Asesor 01
- Estadístico 01

2.11 MATERIAL Y EQUIPOS

2.11.1 Bienes

. Bienes disponibles

Código	Descripción	Unidad	Cantidad
5.3.11.51 Equipamiento y materiales duraderos	Material y equipos de escritorio	Calculadora Casio fx-9700	Unidad 01
		Computadora Pentium IV	Unidad 01
		Impresora Hp psc 1200	Unidad 02

. Bienes no libres

Código	Definición		Unidad	Cantidad
5.3.11.49 Materiales	Material de escritorio	Libreta de apuntes	Unidad	02
		Memoria de 4 Gb	Unidad	01
		Bolígrafo pilot bps	Unidad	25
		Folder manila	docena	2
5.3.11.30 Bienes de Consumo	Material de impresión	Cartuchos de tinta para impresora	unidad	01
		Papel Bond A4 de 80 g.	millar	01

2.11.2 SERVICIOS

Código	Definición		Unidad	Cantidad
5.3.11.20	Viáticos y asignaciones.	Medio de Transporte	Pasajes	150
5.3.11.27	Servicios no Personales	Asesoría Estadística	Asesoría	01
5.3.11.39	Otros Servicios de Terceros	anillado del informe	Ejemplar	08
		Fotocopias	Millar	01
5.3.11.57	Servicios - Telefonía Móvil y Fija	Llamadas telefónicas	Minuto	150
5.3.11.58	Otros Servicios	Internet	Horas	70

2.12 PRESUPUESTO:

2.12.1 Bienes Libres

Código	Definición	Unidad	Cantidad	Precio (S/.)		
				Unitario	Total	Depre- ciado
5.3.11.51 Equipa- miento y materiales duraderos. (Material y equipos de escritorio)	Calculadora Casio fx-9700	Unidad	01	200.00	200.00	20.00
	Computadora	Unidad	02	3200	3200	320
	Tipógrafo Hp psc 1200	Unidad	01	500.00	500.00	50.00
Total					3 900.00	390.00

2.12.2 Bienes no Libres

Código	Descripción	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	
				Unitario	Total
5.3.11.30. Bienes de consumo	Cartuchos de tinta para impresora	Unidad	02	90.00	180.00
	Hojas atlas 80 gr.	Ciento	04	40.00	80.00
Total (Bienes de consumo)					360.00

2.12.3 Presupuesto de Servicios

Código	Descripción	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)		
				Unitario	Total	
5.3.11.20	Viáticos y asignaciones.	Automóvil	Pasajes	150	1.50	225.00
5.3.11.27	Servicios no Personales	Asesoría Estadística	Asesoría	01	200.00	200.00
5.3.11.39	Otros Servicios de Terceros	Empastado	Modelo	08	20.00	120.00
		Reproducción	Docena	05	50.00	50.00
5.3.11.57	Servicios - Telefonía Móvil y Fija	Llamadas telefónicas	Minuto	150	1.00	150.00
5.3.11.58	Otros Servicios	Internet	Horas	70	1.00	70.00
Total					815	

2.12.4 Compendio

Código	Definición	Bienes Libres	Bienes No Libres	Total (S/.)
5.3.11.20	Viáticos y Asignaciones		150.00	150.00
5.3.11.27	Servicios no Personales		200.00	200.00
5.3.11.30	Bienes de consumo		260.00	260.00
5.3.11.49	Material de Escritorio		86.00	86.00
5.3.11.51	Equipamiento y materiales duraderos	390.00		390.00
5.3.11.57	Servicios - Telefonía Móvil y Fija		150.00	150.00
5.3.11.58	Otros Servicios		70.00	70.00
TOTAL				1126

2.12.5 Financiamiento: Con recursos financiados por el autor.