

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central shield with a figure on horseback, surrounded by various heraldic symbols including a crown, a castle, and a lion. The Latin motto "CETERAS OMNIBUS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**Incidencia de enfermedad de membrana hialina en Recién nacidos  
hijos de madres tratadas con Felodipino y Corticosteroides**

**CECILIA XIOMARA SAUCEDO BARAHONA  
PEDRO LUIS HIDALGO FUENTES**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Post Grado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
ENERO 2015



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Los Doctores:

**Cecilia Xiomara Saucedo Barahona**

Carné Universitario No.: 100021124

**Pedro Luis Hidalgo Fuentes**

Carné Universitario No.: 100021125

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestros en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Incidencia de enfermedad de membrana hialina en recién nacidos hijos de madres con trabajo de parto prétermino tratadas con felodipino y corticosteroides"**.

Que fue asesorado: Dr. Erick Antonio Montenegro Pereira


Y revisado por: Dr. Jorge David Alvarado Andrade MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 15 de octubre de 2014

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Guatemala, 11 de julio de 2014

Doctor

Oscar Fernando Castañeda

Coordinador Específico de Programas de Post-Grado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Estimado Dr. Castañeda:

Por este medio le informo que revise el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **"Incidencia de enfermedad de membrana hialina en Recién nacidos hijos de madres con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino y Corticosteroides"** perteneciente a la **Dra. Cecilia Xiomara Saucedo Barahona** y al **Dr. Pedro Luis Hidalgo Fuentes**; el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

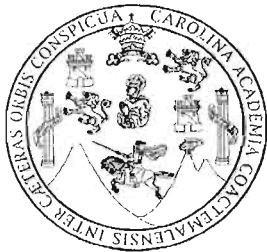
Atentamente,

**Dr. Erick Antonio Montenegro Pereira**

Asesor de Tesis

Hospital de Ginecología y Obstetricia

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



Guatemala, 11 de julio de 2014

Doctor  
Oscar Fernando Castañeda  
Coordinador Específico de Programas de Post-Grado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

Estimado Dr. Castañeda:

Por este medio le informo que revise el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **“Incidencia de enfermedad de membrana hialina en Recién nacidos hijos de madres con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino y Corticosteroides”** perteneciente a la **Dra. Cecilia Xiomara Saucedo Barahona** y al **Dr. Pedro Luis Hidalgo Fuentes**; el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,

  
**Dr. Jorge David Alvarado Andrade**  
SECRETARIA DE INVESTIGACION  
IGSS - USAC

Revisor de Tesis

Hospital de Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

## INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE TABLAS.....	i
INDICE DE GRAFICAS.....	ii
RESUMEN.....	iii
I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Trabajo de parto de pretérmino.....	3
2.2 Tocolíticos.....	7
2.3 Maduración pulmonar.....	22
2.4 Enfermedad de membrana hialina.....	29
III. OBJETIVOS.....	32
3.1 General.....	32
3.2 Específicos.....	32
IV. HIPOTESIS.....	33
V. MATERIAL Y METODOS.....	34
Tipo de estudio.....	34
Población.....	34
Criterios de Inclusión.....	35
Criterios de Exclusión.....	35
Cuadro de operacionalización de variables.....	37
Análisis Estadístico.....	40
Aspectos éticos.....	42
VI. RESULTADOS.....	43
VII. DISCUSION Y ANALISIS.....	53
7.1 CONCLUSIONES.....	58
7.2 RECOMENDACIONES.....	59
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	60
IX. ANEXOS.....	63
9.1 BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	63

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. ....	43
Tabla 2. ....	43
Tabla 3. ....	44
Tabla 4. ....	44
Tabla 5. ....	45
Tabla 6. ....	45
Tabla 7. ....	46
Tabla 8. ....	47
Tabla 9. ....	48
Tabla 10.....	48
Tabla 11.....	49
Tabla 12.....	49
Tabla 13.....	50
Tabla 14.....	50
Tabla 15.....	51

## INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1. Sexo fetal al nacimiento de hijos de madres con TPP ..... 52

## RESUMEN

**Introducción:** La incidencia de membrana hialina es del 40% a las 34 semanas, 60% a las 29 semanas y 0% en mayores de 39 semanas, Entre las principales causas de prematurez está el trabajo de parto pretérmino, se ha observado en estudios aislados que el uso de tocolíticos como bloqueadores de canales de calcio asociados a esteroides disminuyen la incidencia de enfermedad de membrana hialina y por ende la mortalidad. **Método:** Se realizó un estudio analítico de cohorte en Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante enero-junio del año 2012, donde se comparó la incidencia de enfermedad de membrana hialina por medio de resultado perinatal de hijos de madres con trabajo de parto pretérmino que recibieron la combinación de esteroides más felodipino contra las que recibieron otras terapias tocolíticas con o sin esteroides. **Resultados:** La población total estudiada fue de 175 pacientes, 51 de las mismas con la combinación esteroides y felodipino se obtuvo una incidencia de enfermedad de membrana hialina en tratadas por Trabajo de Parto pretérmino con Felodipino más Corticosteroides de 13.7%, con un RR 0.4444 (IC 95% 0.2049-0.9643 p 0.01508993) y mostró una menor mortalidad que con otros tocolíticos 1.96% de mortalidad RR 0.6667 (IC 95% 0.061-7.1522, p 0.092). **Discusión:** En base a los datos obtenidos como producto de este estudio se pudo concluir que el uso de la combinación Felodipino y Corticosteroides disminuye la incidencia de enfermedad de membrana hialina así como la mortalidad asociada a la misma.



## I INTRODUCCION

Se dice que la incidencia de enfermedad de membrana hialina es del 40% a las 34 semanas, 60% a las 29 semanas y de 0% en mayores de 39 semanas, por lo que hay que evaluar cuidadosamente el uso de esteroides para maduración pulmonar y el uso de coadyuvantes para la misma, tanto para disminuir la incidencia de trabajo de parto pretérmino, como para disminuir las complicaciones perinatales que dicha patología presenta. (1)

La incidencia de Trabajo de Parto pretérmino se ha observado que oscila entre 5-7% en países desarrollados y de 7% en países en desarrollo. Se menciona que a pesar de los avances de la obstetricia la frecuencia permanece en un 10% en términos generales. En algunos países del primer mundo su frecuencia ha disminuido, pero en otros ha aumentado debido a las técnicas de reproducción asistida o bien a las innovaciones de la terapia intensiva neonatal (1) (2)

La importancia del manejo de trabajo de parto pretérmino radica en que este representa el 50-70% de la morbi mortalidad neonatal. Por lo tanto ocupa una de las primeras cinco causas de mortalidad en población general (3)

Representa el mayor problema de la obstetricia moderna y es la principal causa de discapacidad infantil moderada o severa. Esto asimismo representa un gasto económico importante, alterando la economía del país, el cual se refleja en la calidad de vida de los habitantes

La investigación acerca del uso y funcionalidad del felodipino como coadyuvante para la maduración pulmonar, puede ayudar a evaluar su verdadera función y efecto, de acuerdo a los resultados obtenidos por esta, lo que puede ayudar a sentar una base o protocolo de manejo de trabajo de parto pretérmino con la combinación de esteroides y Felodipino, esto para disminuir las complicaciones fetales, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación para su administración.

Los resultados de dicho estudio no solo beneficiarían a un mejor pronóstico fetal al nacimiento, sino que disminuirían los costos institucionales, por la alta incidencia de prematuros, esto por tratarse de un Hospital de Referencia; debido que al disminuir la incidencia de partos prematuros, se disminuirían considerablemente todas las complicaciones que secundariamente a esta patología se desarrollen.

La disminución de dichas patologías ayudaría a disminuir la sobrepoblación que existe en este Hospital de niños en Intensivo de Neonatos, debido a que disminuiría una de las mayores patologías que todos los días ingresan a este servicio, la enfermedad de membrana hialina.

El conocer la incidencia de enfermedad de membrana hialina en pacientes con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino más Corticosteroides ayudó a determinar la eficacia de dicho tratamiento en dichas pacientes tratadas y evaluar el resultado perinatal asociado uso de dicha combinación.

## II ANTECEDENTES

### TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO

El trabajo de parto pretérmino y el parto pretérmino, han representado por décadas una de las causas más importante de morbi-mortalidad perinatal. A pesar de los avances en la atención de recién nacidos pretérminos mediante la creación de unidades de cuidado intensivo neonatal, el PP representa aproximadamente el 75% de todas las causas de morbi-mortalidad neonatal en fetos sin anomalías congénitas; cifra que ha permanecido sin cambio a lo largo de mucho tiempo. (1)

Tradicionalmente, los recién nacidos con peso menor de 2500 g eran considerados prematuros; sin embargo, aproximadamente, el 40% de ellos tenían una edad gestacional mayor de 37 semanas, pero eran de bajo peso por otras causas. Debido a esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó, en 1972, no usar el término “prematuro” y que en su lugar se clasificaran los recién nacidos en función de su peso al nacer o de su edad gestacional (2).

Cualquier niño que pese menos de 2 500 g, se clasifica como de “bajo peso al nacer” y cualquier niño que nazca antes de la semana 37, desde el primer día de la fecha de la última regla, se considera como “pretérmino”. Sin embargo, el límite inferior para definir el TPP y PP no ha sido bien establecido. Según la OMS, se considera aborto a la interrupción del embarazo antes de la semana 20; por tanto, el TPP y PP es el que ocurre después de la semana 20 (140 días) y antes de completar la semana 37 (256 días). (1)

La incidencia de Parto Pretérmino no ha variado mucho a lo largo del tiempo, y es igual para países desarrollados que para países en vías de desarrollo. En un estudio multicéntrico, realizado en Estados Unidos, donde la edad gestacional fue cuidadosamente valorada, la incidencia de partos antes de la semana 37 fue de 9,6% (Copper et al, 1993). En Latinoamérica, esta patología ha sido ampliamente estudiada, con una incidencia global de 9% en 11 países. (1)

La amenaza de parto pretérmino se define como la presencia de contracciones con un ritmo de 4 cada 20 minutos o de 8 en 60 minutos entre la 22 y 37 semanas de gestación. Este hecho se debe asociar al menos a una de las siguientes circunstancias: modificación progresiva del cérvix y dilatación cervical  $\geq$  a 2 cm y borramiento mayor 80%. (2)

La prevalencia del parto pretérmino es del 7-10%. Supone un 65% de muertes perinatales y la principal causa de morbilidad neonatal. El 80% de las consultas por APP no terminarán en un parto prematuro. Dos tercios de las APP no parirán en las siguientes 48 horas, y más de un tercio llegarán a término. (2)

### **Evaluación Clínica**

Cuando existe la sospecha de que un cuadro clínico orienta hacia una Amenaza de parto pretérmino se deben tener en cuenta diferentes parámetros:

- Historia clínica: contracciones, presión pélvica, dolor lumbar, hemorragia genital, aumento de flujo vaginal.
- Antecedentes personales y antecedentes obstétricos.
- Exploración general: pulso, tensión arterial y temperatura.
- Estimación de la edad gestacional, a partir de la fecha de la última regla o la fecha probable de parto calculada en la ecografía de primer trimestre.
- Exploración genital con la finalidad de realizar: Especulospia para ver las condiciones del cuello uterino, el estado de las membranas amnióticas y la presencia de hemorragia genital. Toma de cultivo vagino-rectal para Estreptococo grupo B (EGB) y otros frotis y cultivos si fueran necesarios.
- Ecografía abdominal para visualizar número de fetos, estática fetal, estimar peso fetal y volumen de líquido amniótico y ver localización placentaria.
- Analítica básica: hemograma, coagulación, bioquímica y sedimento de orina.
- Valorar realizar urocultivo previo a tratamiento con antibióticos si se decide ingreso de la paciente. (2)

## Diagnostico

Valoración de la dinámica uterina mediante cardiotocografía externa o por palpación abdominal. No existe consenso sobre el número de contracciones necesarias para definir una Amenaza de parto pretérmino pero generalmente se consideran:

- 4 en 20/30 minutos o bien 8 en 60 minutos.
- Duración de más de 30 segundos de cada contracción.
- Palpables y dolorosas. (1)

Mediante la cardiotocografía externa también se valora el bienestar fetal. Las contracciones de Braxton-Hicks existen en un gran número de embarazos que finalizan a término la gestación. Es difícil diferenciarlas de las contracciones que van a producir modificaciones cervicales. (2)

## Tacto vaginal

Se hace de forma previa para descartar anomalías de inserción placentaria y explorar vagina mediante especuloscopia por la posibilidad de encontrar la bolsa amniótica protuyendo a través de cérvix. Se valora la dilatación, borramiento, posición, consistencia y altura de la presentación (Tabla 1).

**Tabla 1.** Test de Bishop, valoración clínica del cuello.

	0	1	2	3
<b>Dilatación</b>	0	1-2 cm	3-4 cm	5-6 cm
<b>Borramiento</b>	0-30%	40-50%	60-70%	≥80%
<b>Posición</b>	Posterior	Media	Anterior	
<b>Consistencia</b>	Dura	Media	Blanda	
<b>Altura de la presentación</b>	-3	-2	-1/0	+1/+2

Si el cérvix aparece borrado >70% y/o dilatado de 2 cm o más, se considera diagnóstico de APP al igual que un borramiento y dilatación cervical progresivas. La realización del tacto vaginal es subjetiva y se puede perder mucha información. Hay una tasa de falsos positivos del 40%. (2)

## **Marcador ecográfico**

La valoración del cuello uterino mediante la ecografía transvaginal es un método más objetivo, reproducible y con un valor más predictivo. Una medición >30 mm tiene un elevado valor predictivo negativo para parto prematuro en mujeres sintomáticas. Excluye el diagnóstico de parto pretérmino. El punto de corte para discriminar la verdadera de la falsa Amenaza de parto pretérmino es 25 mm. Una longitud cervical <15 mm indica alta probabilidad de parto en 48 horas, 7 y 14 días. Un cérvix de 20-25 mm no siempre implica un parto prematuro, pero no puede excluirse. (2)

## **Marcador bioquímico**

La fibronectina fetal es una glucoproteína producida por el corion. Está relacionada con la adherencia de la placenta y membranas a la decidua. La separación entre decidua y corion conlleva un aumento de esta glucoproteína en secreción cérvicovaginal y esto reflejaría un comienzo espontáneo de parto. Es normal detectar la fibronectina en gestaciones menores de 20 semanas y mayores de 37 semanas. Está indicada en:

- Mujeres sintomáticas entre 24-34 semanas
- Dilatación <3 cm
- Membranas íntegras (2)

Las mujeres con síntomas y signos de APP y un test de fibronectina negativo (<50 ng/ml) tienen un riesgo de parto prematuro en las dos semanas siguientes menor al 1%. El valor predictivo negativo de esta prueba es muy elevado. Sirve más para descartar una APP que para confirmarla. Un test de fibronectina positivo tiene menos valor que una longitud de cérvix corta. El 30% de las pacientes con test positivo tendrá un parto pretérmino. La combinación de ambas pruebas para valorar el riesgo es mayor cuando la longitud cervical es <30 mm. Si la longitud de cérvix es <20 mm ya se considera una APP y no sería necesario realizar la prueba de fibronectina. (2)

## TOCOLITICOS

El empleo de agentes tocolíticos en el trabajo de parto es frecuentemente innecesario, a menudo inefectivo y ocasionalmente dañino. En muchas mujeres, los tocolíticos parecen detener las contracciones temporalmente, pero, raramente evitan el parto pretérmino. Además, existe una morbilidad potencial, por lo que antes de su uso se debe descartar eventuales contraindicaciones médicas u obstétricas, principalmente cardiovasculares. (3)

Los agentes tocolíticos serán usados raramente en embarazos lejos de término, porque la eventual prolongación del embarazo es limitada y el neonato tiene una mínima chance de sobrevivir con menos de 23 semanas, más aún si hay infección intraamniótica. Por otro lado, el riesgo de morbimortalidad neonatal es baja después de completar las 34 semanas, por lo que no se recomienda la tocólisis a esta edad gestacional, por las complicaciones potenciales en la madre. Aunque puede haber éxito en el empleo de agentes tocolíticos por 48 horas cuando las membranas están íntegras, muchos estudios clínicos sugieren que la efectividad de los tocolíticos apenas es mejor que el reposo en cama y la hidratación. Las contraindicaciones relativas al uso de tocólisis se señala en la (Tabla 2).

Tabla 2

Contraindicaciones relativas en el uso de tocólisis

- 
- Enfermedades maternas, principalmente cardiovasculares
  - Restricción del crecimiento fetal
  - Oligohidramnios
  - Prueba no estresante no reactiva
  - Prueba estresante positiva
  - Flujo umbilical diastólico ausente o revertido al examen Doppler
  - Deceleraciones variables severas repetidas
  - Probabilidad de desprendimiento prematuro de la placenta
-

Por ello es indispensable determinar si el feto está en distrés y, a lo mejor, requiere salir del ambiente uterino alterado. Por otro lado, la tocólisis pudiera demorar el nacimiento como para permitir administrar corticosteroides, para maduración pulmonar. (3)

Los beta-miméticos son eficaces para retardar el parto por 48 horas en mujeres con trabajo de parto prematuro, pero aumentan los efectos secundarios en las madres, incluidos dolor torácico, dificultad para respirar, irregularidad en la frecuencia cardíaca, cefalea y agitación. No reducen la morbilidad perinatal (Evidencia grado A).

Los fármacos tocolíticos denominados antagonistas de receptores de oxitocina inhiben la hormona oxitocina, que estimula el trabajo de parto. Aunque el atosiban, antagonista de receptores de oxitocina, resulta en menos efectos secundarios maternos que otros fármacos tocolíticos betamiméticos, no se ha hallado un beneficio en el retraso o prevención del parto prematuro y el atosiban se asoció con una mayor mortalidad infantil en un ensayo controlado con placebo. En general, no se ha demostrado la superioridad de un tocolítico sobre otro (Evidencia grado A). La ritodrina es tan efectiva como el nifedipino, pero con muy pobre tolerabilidad (Evidencia grado A).

Los agentes inhibidores de la contracción uterina más usados en el parto pretérmino son el sulfato de magnesio (SO<sub>4</sub>Mg), la indometacina y el nifedipino. En el pasado, se prefería los agentes betamiméticos tales como terbutalina o ritodrina, pero su uso hoy es infrecuente, por los efectos colaterales en la madre (taquicardia, hiperglicemia, palpitaciones) y el feto. Además, se informa sobre edema pulmonar, isquemia del miocardio y arritmia. El SO<sub>4</sub>Mg y la indometacina han sido asociadas con toxicidad materna (hemorragia posparto) y feto neonatal. (3)



## **Betamiméticos o Agonistas B-adrenérgicos**

Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina e incluyen ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol y orciprenalina(4)

### **Mecanismo de acción**

Se ligan a los receptores B-2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular. (4)

### **Metabolismo**

Se excretan sin alteraciones por la orina o después de haber sido conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas. (4)

### **Eficacia**

Puede disminuir casi hasta la mitad el riesgo de parto en 48 horas. (4)

### **Indicaciones**

- La Ritodrina es el único fármaco aceptado por la FDA, pero la terbutalina se ha estudiado ampliamente y es aceptable para uso clínico.
- Puede retrasar el parto 2 días permitiendo la maduración pulmonar. (4) (5) (6)

### **Efectos adversos.**

Maternos

- Los más comunes: taquicardia, flutter auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias e isquemia.
- Alteraciones metabólicas: retención de sodio, intolerancia a la glucosa, hipokalemia.
- La principal complicación mortal es el edema pulmonar, en el 5%; mayor riesgo en

pacientes con gestaciones múltiples, anemias, cardiopatías e infecciones. En estas últimas su incidencia puede llegar a ser del 20%.

- Taquifilaxis cuando se administra en goteo continuo por 24 horas. (4)

### **Fetales**

- Arritmias, isquemia de miocardio, hidropesía fetal, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia , hipocalcemia, e hiperinsulinismo. Los más comunes son hipoglicemia e íleo adinámico, incremento en riesgo de hemorragia intraventricular con algunos tipos de betamiméticos (4)

### **Contraindicaciones**

- Cardiopatía.
- Diabetes mal controlada: riesgo de hiperglicemia y cetoacidosis.
- Preeclampsia-eclampsia severa.
- Hipertiroidismo.
- Hemorragia preparto.
- Preeclampsia grave o eclampsia y/o hipertensión arterial
- Hipertiroidismo
- Anemia severa
- Uso de digitálicos
- Glaucoma

### **Presentación**

Terbutalina: tabletas por 2.5 mg, inyectable 0.5mg/ml.; Fenoterol: comprimidos por 2.5 mg. (4)

### **Tocólisis**

- Terbutalina (Bricanyl): ampollas de 0,5mg/1 ml, o Salbutamol (Ventilán): ampollas de 0,5mg/1ml

Esquema de administración y recomendaciones:

- Diluir 5 ampollas en 500 cm<sup>3</sup> de DAD 5% , conteniendo 5mcg cada cm<sup>3</sup> de la solución. La dosis de la terbutalina es de 5-10 mcg/minuto y la del salbutamol es de 5 - 15 mcg/minuto, iniciando con 5 mcg/minuto e incrementándola a razón de 2,5 mcg/minuto cada 20 minutos, hasta que cesen las contracciones o se llega a la dosis máxima. (4)

Una vez ha cesado el TPPT como mínimo durante una hora, puede disminuirse el betamimético a razón de 2,5 mcg/minuto cada 20 minutos, hasta llegar a la dosis eficaz mínima posible y continuar así durante 8-12 horas. Treinta minutos antes de suspender el goteo se iniciará la administración oral cada dos a cuatro horas durante 24 a 48 horas. (4)

Ritodrina. La dosis recomendada es de 50 µg/min en solución de dextrosa al 5% incrementando cada 20 minutos ( se suspende ante la aparición de efectos secundarios no aceptables ) hasta que se obtiene la quiescencia uterina, con una infusión máxima de 350 µg/min. Una vez que las contracciones han sido inhibidas, la infusión es mantenida por 60 minutos y luego comienza la disminución a razón de 50 µg cada 30 minutos hasta que se obtiene el nivel más bajo (50 µg/min). La infusión es mantenida por 12 hs repitiéndose el proceso si reaparecieran las contracciones. Cerca de 30 min. antes de finalizar la infusión IV de ritodrina deberá iniciarse tratamiento de mantenimiento por vía oral a dosis de 10 mg PO c/6 hs por un máximo de tres días. Dosis máxima de 120 mg/d. (4)

Fenoterol. La dosis inicial de 1 mcg/min. Se aumenta a una frecuencia de 1 mcg/min, cada 15 min ( la dosis máxima es de 4 mcg/min ) hasta que cesen las contracciones uterinas ( una contracción cada 30 min ) o aparezcan los efectos adversos ( sobre todo taquicardia mayor de 120 latidos por min). Una vez que cesen las contracciones uterinas, se mantendrá la dosis efectiva durante 12 hs; aproximadamente 30 min. antes que termine la solución se iniciará con fenoterol 5 mg PO c/6 hs por un máximo de tres días. La infusión continua intravenosa del fenoterol debe prepararse

añadiendo 2 ampollas (1 mg) de fenoterol en 500 cc de suero glucosado al 5%. La infusión debe administrarse según el esquema siguiente: 10 gotas = 30 microgotas = 1 mcg, 20 gotas = 60 microgotas = 2 mcg , 40 gotas = 120 microgotas = 4 mcg (4)

### **Control**

- Debe limitarse sólo a 24 a 48 horas.
- Control de líquidos administrados y eliminados.
- Auscultación pulmonar cada 6 a 12 horas.
- Frecuencia cardiaca materna máxima: 130x'.
- Presión sistólica mínima 80 - 90 mmHg.
- Administrar siempre con bomba de infusión.
- Se debe utilizar en solución de dextrosa, ya que con los otros líquidos existe mayor riesgo de edema pulmonar.
- No aplicar demasiado volumen de líquidos (utilizar soluciones concentradas).
- Suspender su administración si el parto progresa a pesar de la dosis máxima. (4)

### **Sulfato de magnesio**

El sulfato de magnesio se ha convertido en el tocolítico de primera línea en el tratamiento a corto plazo para frenar el parto prematuro idiopático. Los motivos para su aceptación incluyen la familiaridad con el fármaco, la facilidad de uso y la práctica ausencia de efectos secundarios maternos importantes.<sup>35</sup> Sin embargo, La última revisión de la biblioteca Cochrane asoció el empleo del sulfato de magnesio con un aumento del riesgo de muerte del neonato. (4) (5) (7)

### **Mecanismo de acción**

Aún no se conoce con exactitud. Se ha visto que concentraciones elevadas de magnesio afectan la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y disminuyen la sensibilidad a esta en la placa motora terminal. Además, se ha sugerido una competición antagonista con el calcio, disminuyendo las concentraciones intracelulares del calcio necesarias para la interacción actina-miosina. (4)

## **Metabolismo**

Excretado por el riñón.

## **Eficacia**

Elliot mostró que el sulfato evitaba el parto durante 24 horas en 78%, 48 horas en 76%, 72 horas en 70%, y más de siete días en 51% de las mujeres con membranas íntegras, y se evidenció que es más eficaz en pacientes con menor dilatación. (4)

## **Indicaciones.**

Es útil sobre todo cuando se emplea en la etapa inicial y cuando el orificio cervical interno tiene una dilatación menor de 2 cm.

Como alternativa tocolítica y en los casos en los que los b-miméticos están contraindicados.

Disminuyen la incidencia de parálisis cerebral y hemorragia intraventricular. Se ha visto mayor supervivencia con su uso en RN menores de 1.000 g (4)

## **Efectos adversos**

- Hiperemia facial, sensación de calor, cefalea, visión borrosa, náuseas, nistagmus, letargia, hipotermia, retención urinaria, impactación fecal, edema pulmonar (0 - 2%), hipocalcemia que puede llevar a convulsiones.
- Niveles terapéuticos: 5-8 mEq/L.
- Disminución de reflejos osteotendinosos: 9-13 mEq/L.
- Depresión respiratoria: 914 mEq/L.
- En recién nacidos: hipotonía y somnolencia, depresión respiratoria y motora con concentraciones en cordón umbilical entre 4 y 11 mEq/L. Después de 7 días de uso, desmineralización de huesos largos en 50% de los RN, que revierte en los primeros meses.

## **Contraindicaciones**

- Absoluta: miastenia gravis, bloqueo cardiaco.
- Relativas: disminución de la función renal, antecedente de isquemia de miocardio, empleo concomitante de antagonistas del calcio. Hipocalcemia (4)

### **Efectos secundarios Maternos**

- Rubor, letargo, cefalea, debilidad muscular, diplopía, sequedad de boca, náusea, emesis, disnea y edema pulmonar.
- Pérdida de reflejo rotuliano con cifras séricas de 8 a 12 mEq/L.
- Dificultad respiratoria de 15 a 17 mEq/L.
- Paro cardiaco de 30 a 35 mEq/L.

### **Fetales**

- Letargo e hipotonía.
- Depresión respiratoria.
- Desmineralización en 50% de lactantes cuyas madres se trataron con magnesio durante siete días. (4)

### **Presentación**

Ampollas de 2 g en 10 cc.

### **Tocólisis**

Disolver 5 ampollas de sulfato de magnesio al 20% en 500 cm<sup>3</sup> de DAD 5% o en solución salina normal, conteniendo 2 g cada 100 cm<sup>3</sup> de la solución. Se pasan 4 g como dosis inicial en 15 a 30 minutos y se continúa con una dosis de mantenimiento de 2 g/hora. Se puede incrementar la dosis a razón de 1 g/hora cada 30 minutos, hasta abolir las contracciones. La dosis máxima es de 4 a 5 g/hora. Una vez controlada la actividad uterina como mínimo durante una hora, se debe disminuir lentamente la dosis a razón de 1 g/hora cada 30 minutos, hasta llegar a la dosis eficaz mínima posible, manteniendo la aplicación durante 12 a 24 horas. (4)

### **Control**

- Control de líquidos administrados y eliminados. Infusión máxima 125 cc/h.
- Monitorización de niveles de calcio
- Valorar reflejos osteotendinosos profundos, el número de respiraciones por minuto durante su administración. Determinar niveles de magnesio si se usan dosis altas. Si reaparecen las contracciones, se debe revisar el diagnóstico y realizar una ecografía cervical: si la longitud del cuello es mayor de 3 cm, posiblemente no se

trate de un TPPT; si es menor de 3 cm, debe iniciarse el tratamiento con betamiméticos, si no están contraindicados.

- En caso de intoxicación debe utilizarse gluconato de calcio (1 g IV). (4)

### **Bloqueadores de los canales de calcio(BCC)**

El más comúnmente utilizado es la nifedipina. Se absorbe rápida y completamente por vía oral, alcanzando niveles plasmáticos en 5 minutos. Por vía sublingual la absorción es mucho más rápida pero menos completa. Tsatsaris y col. concluyeron que la nifedipina era más efectiva que los beta-agonistas en retrasar el nacimiento pretérmino más allá de las 48 hs. Ha llegado el momento de que los BCC pasen a ser los tocolíticos preferidos (4)

### **Mecanismo de acción**

Inhiben el ingreso del ion a través de la membrana de la célula muscular y disminuyen la resistencia vascular uterina. El calcio intracelular disminuido también causa decremento de la actividad miometrial. No se recomienda su uso concomitante con sulfato de magnesio. (4)

### **Metabolismo**

Hepático, excreción en un 70-80% renal. La vida media de la nifedipina es de 81 minutos y la duración de su acción es de alrededor de 6 horas. (4)

### **Eficacia**

Tiene una eficacia de 48 horas del 77.9% al 88.46% según varios estudios. Después de una semana el 62.1% . Los calcioantagonistas se han considerado incluso el tratamiento de elección por delante de otros agentes tocolíticos.

### **Indicaciones**

Retarda el parto 2 días. (4)

### **Efectos adversos Maternos**

- Vasodilatación e hiperemia facial, cefalea o náuseas, hepatotoxicidad, bloqueo neuromuscular cuando se utiliza concomitantemente con sulfato de magnesio.

- Hipotensión transitoria asociada a aumento de frecuencia cardiaca.
  - En animales se ha comprobado acidemia e hipoxemia fetal después de la administración de nicardipina, probablemente debido a disminución del flujo uterino.
- (4)

### **Neonatales**

- No grandes diferencias en el riego sanguíneo.

### **Contraindicaciones.**

- Enfermedad hepática materna
- ICC
- Estenosis aórtica
- Hipotensión (4)

### **Presentación**

Cápsulas por 10 y 30 mg.

Nifedipino (tocolítico) :30 mg V.O. inicial seguidos de 20 mg V.O. a los 90 minutos o 10 mg S.L. cada 20 minutos (4 dosis), seguidos por 10 a 20 mg cada 4 a 12 horas. (en la mayoría de países es la primera alternativa para el manejo de la APP).

Felodipino 10 mg V.O. de Carga y 5mg cada 8 horas de mantenimiento (4)

### **INHIBIDORES DE LA SINTETASA DE PROSTAGLANDINAS**

Dentro de estos encontramos a la indometacina y al sulindac. Las prostaglandinas crean las condiciones favorables para la activación y estimulación del parto y son componentes clave en el proceso del parto, tanto a término como pretérmino. Los fármacos antiprostaglandínicos pueden ser útiles en la prevención del parto prematuro ya que inhiben la sintetasa de las prostaglandinas y disminuyen la producción de estas sustancias. (4)



### **Mecanismo de acción**

Actúa como los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, responsable de la formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico(4)

### **Metabolismo**

Hepático, 10% se excreta sin cambios en la orina.

### **Indicaciones**

Antes de semana 32, para reducir la posibilidad de cierre prematuro del ductus arteriovenoso, y en casos de polihidramnios. Sin embargo otros autores pregonan su inocuidad hasta la semana

### **Eficacia**

Los estudios han demostrado que es efectiva para reducir la incidencia del parto dentro de las primeras 48 hs y hasta los 10 días de iniciado el tratamiento. También demostró su efectividad para prolongar el embarazo hacia las 37 semanas y en lograr menor prevalencia de recién nacidos con peso menor a 2500 grs (4)

### **Efectos adversos Maternos**

- Náuseas leves y epigastralgia.
- Prolongación del tiempo de hemorragia con tratamientos por más de 48 horas.
- Alteración en la función renal.
- Edema pulmonar.
- Exacerbaciones de hipertensión en preeclampsia al parecer por inhibición de la prostaciclina. (4)

### **Fetales**

- Puede inducir alteración en la función de neutrófilos y plaquetas, y alteración en la hemodinamia de arterias mesentéricas, cerebrales y renales, produciendo sepsis,

hemorragia intracraneal, alteración renal y enterocolitis, se relaciona, además, con hiperbilirrubinemia neonatal.

- Se relaciona con constricción ductal, en aproximadamente 50% de los casos después de semana 32 y en 5 a 10% antes de semana 32, después de 48 horas de tratamiento. Posterior al cierre prematuro del ductus, que se resuelve con la suspensión de la droga, se ha observado mayor incidencia de ductus arterioso persistente, por disminución de la capacidad del ductus para contraerse de manera activa en respuesta al oxígeno que respira el neonato.
- Produce oligoamnios al aumentar la respiración y deglución fetal y por disminución en la producción de orina fetal, por estimulación de la ADH. (4)

### **Contraindicaciones**

- . Maternas
  - Asma inducida por ASA.
  - Enfermedad coronaria y HTA mal controlada.
  - Úlcera péptica- Disfunción hepatocelular
  - Alteraciones hematológicas (alteraciones de la coagulación).
  - Insuficiencia renal
- Fetales: RCIU, corioamnionitis, oligoamnios, cardiopatías dependientes del ductus y transfusión fetofetal. Sospecha de anomalía renal fetal.

### **Presentación**

Indometacina. Cápsulas por 25 y 50 mg, Retard por 75 mg, supositorios por 100 mg e inyectable 25 mg /ml.

Sulindac Similar al anterior con una vida más larga y menor transferencia placentaria, viene en tabletas de 200 mg

Indometacina (tocolítico) 100 mg rectal c/24 hs ; ó 25 mg oral c/6 hs por tres días, ó 50 mg vía oral, que pueden repetirse en 1 hora si no hay disminución en la

frecuencia de las contracciones.

Sulindac se ha utilizado 200 mg cada 12 horas.

### **Control**

- A las 48 horas de iniciado realizar ecografía para descartar oligoamnios; posteriormente control semanal.
- Si se usa por más de 3 días debe hacerse ecocardiografía doppler para valoración ductal; posteriormente control semanal.
- Si se encuentra constricción ductal u oligoamnios se interrumpirá o disminuirá la dosis del fármaco (4)

### **Antagonistas de oxitocina. Atosiban**

El atosiban es un inhibidor selectivo de los receptores de oxitocina en la decidua y en el miometrio. Se encuentra aún en estudios de fase III Su eficacia es similar a la de los betamiméticos, pero su uso tiene dos ventajas fundamentales. La primera de ellas es que la frecuencia de aparición de efectos secundarios, incluso leves, es muy baja, unas diez veces menos frecuente que con el empleo de betamiméticos. Y la segunda es la sencillez de utilización, dado que se administra siguiendo un régimen de dosificación fijo. (4)

### **Mecanismo de acción**

Compite con la oxitocina al ligarse a sus receptores en miometrio, decidua y membranas fetales. Inhibiendo a su vez la liberación de prostaglandinas en estos sitios. Por su semejanza estructural con la vasopresina, tiene leve actividad antidiurética (4) (1)

### **Efectos adversos**

Maternos

- Náuseas, vómito, cefalea, dolor retroesternal y artralgias.
- Hay un mínimo transporte placentario, pero hasta ahora no se ha observado efecto en gases del cordón umbilical o antidiurético en el recién nacido.

**Dosificación.**

Se administra en forma de bolo IV de 6.75 mg seguido inmediatamente por 300 µg/min en infusión IV por 3 horas y luego 100 µg/min por más de 45 hs. (4) (1)

**Felodipino**

El felodipino es un bloqueador de los canales de calcio empleado para tratar la hipertensión y la enfermedad cardiodiovascular, debido a que inhibe la contractilidad de las células musculares lisas, al reducir el flujo del calcio hacia las células. También pueden relajar las contracciones uterinas, por lo que el felodipino ha surgido como un agente tocolítico efectivo y seguro para el manejo del parto pretérmino. Las evidencias hallan que los bloqueadores de los canales de calcio parecen ser al menos tan efectivos como los beta-miméticos, y quizás mejores, para posponer el trabajo de parto prematuro. Los bloqueadores de los canales de calcio presentan muchos menos efectos adversos en la madre, hay menos necesidad de utilizar la unidad de cuidados intensivos para el recién nacido y se asocia con menor incidencia de síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular. La dosis inicial recomendada es 10 mg de nifedipino vía oral, seguida de 5 mg PO cada de 8-12 horas. Si las contracciones persisten, se puede continuar la terapia con 10 mg PO cada 8 a 12 horas, por 48 a 72 horas, con dosis máxima de 60 mg/d.

Las contraindicaciones al felodipino son alergia al felodipino, hipotensión, disfunción hepática, uso concurrente de beta-miméticos o SO<sub>4</sub>Mg, nitratos vía transdérmica u otra medicación antihipertensiva. Otros efectos colaterales del nifedipino son taquicardia materna, palpitaciones, rubor, cefalea, mareos y náusea. Se recomienda monitoreo continuo de los latidos fetales y del pulso y presión arterial de la madre. No administrar nifedipino en casos de enfermedad hepática. (3)

En un estudio, se midió la eficacia de nifedipino como un fármaco tocolítico en la actividad uterina fue evaluada mediante el seguimiento y análisis de la señal de tocodinamometría. El tratamiento con nifedipino conduce a un cambio significativo

de frecuencia más bajas en el tocodinamometro. A partir de estos resultados preliminares, podría concluirse que la nifedipina es un agente eficaz para tocolítico para la supresión de las contracciones de parto prematuro. (4)

### **A Efectos de los bloqueadores de los canales de calcio en la inducción de la madurez pulmonar fetal**

Se realizaron 21 estudios (3,885 mujeres y 4,269 infantes). El tratamiento con esteroides no le aumenta el riesgo de muerte a la madre, tampoco la incidencia de corioamnionitis o sepsis puerperal. (5) El tratamiento prenatal con corticosteroides se asocia con reducción de muertes neonatales. (RR 0.69, 95% IC 0.58 a 0.81), hemorragia cerebral (RR 0.54, 95% IC 0.43 a 0.69), Enterocolitis necrotizante (RR 0.46, 95% IC 0.29 a 0.74), ingreso a unidad de cuidado intensivo (RR 0.80, 95% IC 0.65 a 0.99) Infecciones sistémicas en las primeras 48 horas (RR 0.56, 95% IC 0.38 a 0.85). (6) (7) (8)

Las principales conclusiones son de los ensayos clínicos recogidos en los metanálisis, que el uso de nifedipina para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es más seguro, tanto para la madre como para el recién nacido, que el de  $\beta$ -miméticos como ritodrina; Los datos disponibles también sugieren que la seguridad de nifedipina para el recién nacido es al menos similar, o superior, a la del atosibán, destacando la menor incidencia de distrés respiratorio con nifedipina, y que el uso de nifedipina no está exento de riesgos potenciales, que se han descrito, casi invariablemente, asociados a ciertos factores de riesgo. (7) (8)

### **Resultados neonatales:**

En comparación con cualquier otro agente tocolítico, el uso de los bloqueadores de los canales de calcio presentó un aumento estadísticamente significativo de la edad gestacional al nacer DMP 0,70 semanas; IC del 95%: 0,19 a 1,20) y una reducción el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR) (RR ,63; IC del 95%: 0,46 a 0,88), enterocolitis necrotizante (RR ,21; IC del 95%: 0,05 a 0,96) y hemorragia intraventricular RR 0,59; IC del 95%: 0,36 a 0,98). (27) La reducción del riesgo ara el resultado del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) representa un número necesario a tratar (NNT) de 14 (IC del 5%: 8 a 50) y para la hemorragia

intraventricular de 13 (IC el 95%: 7 a 100). También se mostró menos ictericia neonatal en los recién nacidos de mujeres que recibieron bloqueadores de los canales de calcio (RR 0,73; IC del 95%: 0,57 a 0,93). (9) (10)

partir de estos resultados preliminares, podría se concluyó que la nifedipina es un agente eficaz para tocolítico para la supresión de las contracciones de parto prematuro. (8)

## **MADURACION PULMONAR**

El surfactante pulmonar es una sustancia tenso activa producida por los neumocitos tipo II, cuya concentración en el recién nacido prematuro/inmaduro está disminuida, llevando a la producción del síndrome de dificultad respiratoria. El surfactante está constituido en un 85% por lípidos, del tipo fosfolípidos en su mayoría. El resto son proteínas surfactantes. (5) (6)

Los fosfogliceridos (lecitinas) y la esfingomielina forman el grupo de fosfolípidos involucrados. La fosfatidil colina y la dipalmitoil fosfatidil colina son las lecitinas más abundantes en el líquido extracelular que recubre los alvéolos pulmonares normales y en el surfactante pulmonar que disminuye su tensión superficial. Así se evita la atelectasia al final de la fase espiratoria de la respiración. En el neumocito II, enzimas remodelan las diferentes lecitinas para convertirlas en dipalmitoil fosfatidil colina. Una vez que el surfactante es producido en el neumocito, esta sustancia migra como “cuerpos lamelares” desde el núcleo hasta la superficie apical de la célula desde donde es liberado por exocitosis dentro del alveolo (6)

Menos de un 0.1% de los recién nacidos presentan Síndrome de Dificultad Respiratoria (llamado antiguamente Enfermedad de Membrana Hialina) cada año, y alrededor de un 10% de estos mueren. La administración de corticoesteroides incrementa la madurez pulmonar en casos de riesgo de parto prematuro, o cuando es necesario realizar una cesárea lo más temprano posible. El tratamiento de los

bebés prematuros que presentan SDR incluye la administración de surfactantes dentro del árbol traqueobronquial. El patrón oro de la determinación de madurez pulmonar fetal es la relación lecitina/esfingomielina (L/E), aunque hay algunas otras pruebas como la medición de cuerpos lamelares, que resultan confiables, económicas y más fácilmente disponibles en hospitales de menor categoría. (6)

Estudio prospectivo, observacional y transversal que evaluó: 1. La aplicación de CA o las razones para no usarlos, en madres con amenaza de parto pretérmino (APP) o de recién nacidos pretérmino. Se considera que el empleo de los CA no es óptimo en el Hospital y las razones para no utilizarlos no son valederas en la mayoría de los casos. La actitud de los médicos hacia los CA es positiva pero no se refleja en la práctica. Es necesaria una mayor difusión de la utilidad de los CA para el recién nacido (7)

Los esteroides prenatales han sido utilizados para reducir la frecuencia de complicaciones respiratorias neonatales. Anualmente se informan 13 millones de nacimientos prematuros en el mundo, el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes informa el 19.7%. El objetivo del presente trabajo fue conocer el riesgo de utilizar uno o más esquemas de esteroides antenatales en amenaza de parto prematuro obteniendo que no se pudo demostrar que la utilización de más de un esquema de maduración pulmonar sea perjudicial para el neonato. (8)

### **Corticoides**

La aplicación de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal forma parte principal de los protocolos de tratamiento en embarazos que se complican por causas maternas o fetales; tiene un efecto claro en las estadísticas que demuestran la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatales. El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatales y es responsable de 75% de las muertes neonatales no vinculadas con malformaciones congénitas. Según la OMS, la definición de nacimiento pretérmino es el que ocurre a partir de la semana 20 y hasta la semana 36 y 6 días. (9)

Las principales complicaciones asociadas con la prematurez son el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia interventricular, la enterocolitis necrotizante, la displasia broncopulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la retinopatía y la sepsis.

La betametasona es un glucocorticoide de depósito que tiene un importante efecto mineralocorticoide e inmunosupresor. Existen varias presentaciones en el mercado, la más prescrita es celestone soluspan que contiene 3 mg de fosfato y 2.61 mg de acetato. El fosfato le confiere su potencia que es aproximadamente cuatro a seis veces mayor que la de la hidrocortisona. El acetato le permite su liberación prolongada por lo que incluso siete días posteriores a su aplicación se encuentran concentraciones séricas adecuadas.<sup>8</sup> Alrededor del 90% se une de manera reversible a proteínas plasmáticas como la albúmina. Se metaboliza en el hígado. Su vida media plasmática es de cinco horas, la biológica es de 36 a 54 horas. Una dosis de 0.6 mg de betametasona equivale a 20 mg de hidrocortisona o 5 mg de prednisona. El acetato de betametasona es lentamente soluble lo que prolonga su vida media, y las sales de fosfato son más solubles y, por tanto, se eliminan más rápido.<sup>7</sup> Alrededor de 1% se excreta diariamente por vía renal. (9)

La dexametasona es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, con poco efecto mineralocorticoide. Una vez en el plasma 68% se une a proteínas con vida media de cuatro horas y vida biológica de 36 a 54 horas. La sal fosfato la hace más soluble y favorece su rápida disponibilidad. Al igual que los otros corticoesteroides, la dexametasona se une a receptores de esteroide en el citoplasma celular para ejercer su efecto antiinflamatorio por bloqueo de producción de leucotrienos y prostaglandinas. Su metabolismo es hepático y su excreción es renal. (10)

Los dos corticoesteroides tienen estructura química similar, excepto por la existencia de un grupo metilo en la dexametasona. Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios en el ámbito endocrinológico, neurológico, dermatológico,



gastroenterológico, nefrológico e hidroelectrolítico. Los posibles efectos secundarios en la madre son: hiperglucemia, edema agudo de pulmón, susceptibilidad a infección y supresión suprarrenal. Los posibles efectos secundarios en el feto son: aumento de la diferenciación celular, de la involución del timo y de infección neonatal y disminución de la división celular, del crecimiento fetal, de la mielinización, de la madurez neurológica y de la respuesta a las células T. Estos efectos adversos en la madre y el feto se asocian probablemente con dosis repetidas de corticoesteroides. (9) (10)

Desde hace más de una década se conoce el efecto benéfico de los corticoesteroides en la madurez pulmonar fetal. Se han estudiado varios de ellos, entre los más importantes están la dexametasona y la betametasona. Las instituciones han visto una mejoría impresionante en la evolución de los neonatos pretérmino de madres que habían recibido corticoesteroides. Es el medicamento de elección antenatal cuando se trata de inducir la madurez pulmonar fetal en los servicios de obstetricia (10)

A fin de definir la utilidad de los glucocorticoides prenatales en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato se llevó a cabo una serie de estudios clínicos entre 1972 y 1995. La administración antenatal de corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar fetal se basa en el metanálisis de Crowley con 18 ensayos aleatorios y no aleatorios, estudio publicado en la base de Cochrane. Se reunieron más de 3,700 recién nacidos. Los estudios compararon la administración de 24 mg de betametasona, 24 mg de dexametasona y 2 g de hidrocortisona contra un placebo, en embarazadas que se esperaba tuvieran un parto pretérmino. La revisión concluyó que la administración de corticoesteroides prenatales disminuye en casi 50% la incidencia de dificultad respiratoria del recién nacido. La disminución más relevante ocurrió en neonatos con más de 48 horas pero menos de siete días de la primera dosis del corticoesteroides. (9) (10)

Las contraindicaciones de su uso son fetales: malformaciones incompatibles con la vida, parto inminente, corioamnioitis, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida de bienestar fetal, y las maternas son cetoacidosis diabética y eclampsia, entre otras. (9) (10)

### **Pruebas de madurez pulmonar**

#### **Índice lecitina/esfingomielina (L/E).**

Su determinación en el Líquido Amniótico (LA), es un indicador sensible de la madurez pulmonar fetal porque proviene principalmente del pulmón. Durante el desarrollo del feto y hasta la semana 16, las concentraciones de esfingomielina son mayores que las de lecitina. Posteriormente, los niveles de lecitina son iguales o ligeramente superiores a los de esfingomielina y entre las semanas 34 y 36 se produce un aumento brusco de los niveles de lecitina. Este método se basa en la extracción de la lecitina y esfingomielina del LA, con una mezcla de solventes a partir de metanol y cloroformo, sobre una placa cromatográfica. Una vez separada la lecitina de la esfingomielina, se comparan con un estándar y se cuantifican en un densitómetro. La densidad relativa de las dos manchas, es expresada como un índice o relación de L/E. Un índice menor de 1,5 corresponde a feto inmaduro y uno mayor o igual a 2,0 indica madurez pulmonar fetal. Cuando está entre 1,5 y 1,9 el resultado es dudoso. Es importante resaltar que un índice L/E de 2,3 ó mayor predice, con un 95% de seguridad, la ausencia de enfermedad de membrana hialina (EMH). El porcentaje de falsos positivos es del 3% al 5% en la mayoría de las series publicadas y aumenta a un 7% en las gestantes diabéticas (Gluck et al, 1971). Si existe contaminación de la muestra con sangre, meconio o secreciones vaginales, no se puede realizar la prueba por perder mucha exactitud. (1)

La relación Lecitina/Esfingomielina en líquido amniótico es patrón oro para hacer una buena predicción prenatal de la madurez pulmonar fetal, de primordial importancia en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria; sin embargo, se han

desarrollado pruebas más rápidas, económicas y fácilmente disponibles. El recuento de cuerpos lamelares llena esos criterios. En un estudio se evaluó el valor del fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina y el recuento de cuerpos lamelares para el diagnóstico de la maduración pulmonar fetal, comparándolos con diferentes niveles de la relación Lecitina/Esfingomielina. Obteniendo que la prueba más sensible para detectar madurez pulmonar fue el fosfatidilinositol y la más específica el fosfatidilglicerol. El recuento de cuerpos lamelares es una buena prueba de maduración pulmonar, pero se deben tener en cuenta sus características para tomar decisiones. (11) (12)

### **Fosfatidilglicerol (FG).**

La determinación del FG en el LA se plantea como la solución a los problemas antes mencionados porque representa el 10% de los fosfolípidos surfactantes del pulmón maduro y aparece en el LA a partir de la semana 36, aumentando a medida que se aproxima el término. Cuando existe alguna patología materna, fetal o placentaria que pueda acelerar la madurez pulmonar, la aparición de la FG se puede incrementar con respecto a lo normal. La determinación se realiza a través de la cromatografía bidimensional de capa delgada o a través de tiras inmunológicas (Garite et al, 1983). (1) (11) (12)

### **Prueba de Clements.**

Llamada también prueba de la aglutinación de la espuma, está basada en la propiedad del surfactante pulmonar de disminuir la tensión superficial. La prueba se realiza mezclando LA con una solución de etanol al 95%, la formación de burbujas estables son índice de madurez pulmonar. La presencia de meconio o sangre en LA puede dar resultados falsos positivos en el 1% al 3% de los casos, y falsos negativos en, aproximadamente, el 20% de los casos. Algunas de las desventajas de esta prueba se han solucionado con el desarrollo del índice de estabilidad de la espuma

(IEE). Esta es una determinación semicuantitativa del surfactante presente en LA, en la que se mezcla el líquido con etanol en cantidad suficiente para conseguir una concentración de alcohol del 44% al 50%. El riesgo de dificultad respiratoria del recién nacido es del 73%, cuando no se producen burbujas con una mezcla al 44%. El riesgo es del 29%, si la prueba es positiva a concentraciones de etanol del 44% al 46%. La posibilidad de desarrollar dificultad respiratoria es del 0,35% si se producen burbujas y la concentración de etanol es del 47% (Arias, 1994). (1) (12)

### **Dipalmitoil-fosfatidilcolina(DPPC).**

Es el método ideal cuando la muestra de LA está contaminada con sangre, meconio o secreciones vaginales porque no está presente en estos líquidos. La DPPC se puede separar de otros fosfolípidos porque su ácido graso insaturado se puede oxidar selectivamente y ello modifica su migración cromatográfica. Una concentración de DPPC mayor a 500 µg/dl, predice maduración pulmonar fetal (Torday et al, 1979). (12) (1) (13)

### **Prueba de Abbott-TDx.**

Es otra aplicación de la polarización por fluorescencia, que está ganando aceptación para valorar la madurez fetal. La prueba se basa en la unión competitiva entre la albúmina y el surfactante a un elemento denominado PC-16. Esta sustancia muestra gran polarización por fluorescencia cuando se une a la albúmina, la cual disminuye cuando se une al surfactante. Debido a que la concentración de albúmina en el LA se mantiene relativamente constante durante el tercer trimestre del embarazo, la disminución en la polarización por fluorescencia refleja una mayor concentración de surfactante. Una concentración superior a 70 mg/cc, tiene una utilidad predictiva del 95% para maduración pulmonar fetal (Arias, 1994). (13) (1) (14)

## **Prueba de Sbarra.**

Se basa en la medida densitométrica del LA centrifugado, contra un blanco de solución fisiológica a 650 nm. La técnica consiste en centrifugar el líquido obtenido por punción a 3 000 rpm, durante 15 minutos, luego se lee en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 650 nm y en la escala de absorbencia, teniendo como blanco un tubo con solución fisiológica al 0,9%. Si los valores son iguales o superiores a 0,15, las posibilidades de que el pulmón fetal se encuentre maduro son significativamente altas. Esta prueba no debe realizarse si el LA se encuentra contaminado con sangre o meconio (Sbarra et al, 1977 (1) (13)

## **ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA**

### Generalidades

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) o enfermedad de membrana hialina es la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro.

Típicamente afecta a los recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional y es causada por déficit de surfactante, 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 Edad Gestacional (15).

Clínicamente se presenta al nacimiento o poco tiempo después con polipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia. La hipoxemia y distintos grados de acidosis respiratoria y metabólica asociada a hipercapnia son los hallazgos gasométricos; radiológicamente aparece una imagen bilateral, más o menos homogénea, de opacificación del parénquima pulmonar con broncograma aéreo con aspecto característico de “vidrio esmerilado” que, en los casos más graves, lleva al llamado “pulmón blanco”. (16) (17)

El manejo de estos pacientes es complejo y requiere un tratamiento multidisciplinar de soporte. La introducción de los corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar y el tratamiento postnatal con surfactante ha modificado su evolución natural, disminuyendo su morbimortalidad. (16)

### **Composición y metabolismo del surfactante**

La existencia del surfactante se descubrió en los años 50.

Su composición consta de fosfolípidos en un 80% (fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina), proteínas en un 10% (proteínas del surfactante,SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas) y lípidos en otro 10% (fundamentalmente colesterol). (16)

De todos sus componentes, la fosfatidilcolina es la principal sustancia tensoactiva. En los últimos años, se ha descubierto que la ausencia o deficiencia de alguna de las SPs lleva asociado cuadros de SDR de gran severidad, tanto en pretérminos como en neonatos a término. (18)

En general, el surfactante está presente en suficiente cantidad en los pulmones a partir de la semana 36 de EG. Sin embargo, prenatalmente, hay situaciones que aceleran o retrasan la aparición del surfactante. Así, la rotura prematura de membranas, la hipertensión materna, el crecimiento intrauterino retardado, los corticoides y los tocolíticos aceleran la maduración pulmonar mientras que la diabetes materna, el hidrops y la eritroblastosis fetal, la retrasan. (18)

### **Clínica**

Los signos y síntomas aparecen al nacimiento o poco tiempo después con clínica respiratoria franca que incluye polipnea y signos de dificultad respiratoria progresiva (quejido, disociación toraco-abdominal, aleteo nasal, tiraje inter costal y retracción supraesternal) con cianosis central.

Los grandes prematuros inicialmente pueden presentar episodios de apnea que precisen una intervención inmediata. (5) (3)

La clínica frecuentemente se complica con la presencia de ductus arterioso persistente con un shunt inicial izquierda-derecha (ductus silente) que puede complicar el curso de la enfermedad; clínicamente lleva asociado taquicardia, precordio hiperdinámico, pulsos “saltones”, soplo cardíaco y alteración de la perfusión. (19)

En su evolución natural, los cuadros leves presentan un empeoramiento inicial que puede durar 1 o 2 días, con necesidad de oxigenoterapia y recuperación posterior progresiva hasta su completa resolución. En los casos más graves, el empeoramiento es rápido con hipoxemia y acidosis mixta que suele precisar oxigenoterapia y ventilación mecánica. (18) (7) (20)

Tanto la gasometría arterial como los parámetros ventilatorios necesarios son buenos indicadores de la gravedad del cuadro.

El empleo temprano del surfactante ha modificado el curso y la gravedad del Síndrome de Distrés Respiratorio.

### **III OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General:**

3.1.1 Determinar la incidencia de enfermedad de membrana hialina en pacientes con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino más Corticosteroides en pacientes tratadas en el Hospital de Ginecoobstetricia del IGSS.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

3.2.1 Determinar el puntaje de APGAR de los hijos de madres tratadas por Trabajo de parto pretérmino con Felodipino más Corticosteroides.

3.2.2 Determinar el porcentaje de enfermedad de membrana hialina según edad gestacional al nacimiento.

3.2.3 Indicar el porcentaje de mortalidad Fetal observada en pacientes con Trabajo de Parto pretérmino tratados con Felodipino más corticosteroides.

3.2.4 Determinar la incidencia de enfermedad de membrana hialina en pacientes con Trabajo de parto pretérmino tratadas con otro tocolítico con o sin maduración pulmonar.



## IV HIPÓTESIS

Hi

El uso de Felodipino más Corticosteroides para Tratamiento de Trabajo de Parto Pretérmino disminuye la incidencia de Enfermedad de Membrana Hialina en prematuros.

H0

El uso de Felodipino más Corticosteroides en trabajo de parto pretérmino no disminuye la incidencia de enfermedad de membrana hialina en prematuros.

## **V MATERIAL Y METODOS**

### **5.1 Tipo y diseño de la investigación**

Ensayo Clínico Controlado.

### **5.2 Unidad de Análisis**

Hijos de madres con trabajo de parto pretérmino tratados con Felodipino más Corticosteroides vs otros tocolíticos.

### **5.3 Población y muestra**

#### **5.3.1 Población o universo**

El universo estuvo constituido por el total de pacientes que durante el embarazo fueron diagnosticadas con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino y otros tocolíticos que además recibieron maduración pulmonar en el Hospital de Ginecoobstetricia del IGSS Pamplona, ya con resolución del embarazo y el resultado perinatal de sus neonatos.

#### **5.3.2 Marco muestral**

Paciente embarazada que asistió a los servicios del Hospital de Ginecoobstetricia del IGSS y que se le diagnosticó Trabajo de parto pretérmino durante el período de realización del estudio.

#### **5.3.3 Muestra**

Se tomó toda la muestra de pacientes tratadas por trabajo de parto pretérmino con Felodipino más corticosteroides y la totalidad de pacientes tratadas con Corticosteroides y otros tocolíticos. Asimismo se usaron los datos del Recién nacido para evaluar su

resultado perinatal e incidencia de enfermedad de membrana hialina.

#### **5.3.4 Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra fue el total de pacientes tratadas con Felodipino por Trabajo de Parto pretérmino y la totalidad tratadas con Corticosteroides y otros tocolíticos, diagnosticadas con trabajo de parto pretérmino en el período de tiempo comprendido entre enero de 2012 y junio de 2012.

#### **5.3.5 Métodos y técnicas de muestreo**

No probabilístico por conveniencia.

### **5.4 Selección de sujetos del estudio**

#### **5.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas tratadas con Felodipino más Esteroides y cualquier otro tocolítico.

#### **5.4.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes que continuaban embarazadas para la fecha de fin de recolección de datos tratadas con tocolíticos por trabajo de parto pretérmino
- Pacientes con contraindicaciones para tocólisis
- Pacientes con embarazos menores a 28 semanas o mayores a 34 semanas.
- Pacientes con papelería Incompleta.
- Pacientes que hayan recibido tocolíticos en otro Hospitales y cuyo uso no puede ser demostrable.

- Falta de datos del recién nacido
- Pacientes con comorbilidad asociada
- Partos extrahospitalarios

### 5.4.3 Definición y operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual (34)</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Instrumento</b>
Edad materna	Tiempo en años transcurridos desde nacimiento	Años cumplidos	Cuantitativas	Razón	Historial Clínico
Embarazos múltiples	Presencia de embarazo mayor a un feto	Presencia de embarazo mayor a un feto	Cuantitativa	De Razón	Historial clínico
Enfermedad de Membrana Hialina	Síndrome de Distrés Respiratorio Fetal causado por ausencia de Surfactante	Enfermedad de membrana hialina: si/no	Cualitativa	Nominal	Historial Clínico del Neonato
APGAR	Puntuación asignada de acuerdo a Frecuencia cardíaca, esfuerzo inspiratorio, Tono Fetal, Irritabilidad y Coloración Fetal.	Puntaje de APGAR al minuto y a los 5 minutos	Cuantitativas	Razón	Historial Clínico
Mortalidad fetal	Muerte Fetal	Muerte Fetal confirmada por enfermedad de	Cualitativa	Nominal.	Historial clínico.

		membrana hialina o sus complicaciones.			
<b>Paridad</b>	Antecedentes del número de embarazos	Numero de gestaciones ejemplo primigesta, secundigesta, trigesta, et	nominal	cualitativa	Historial clínico
<b>Tocolítico</b>	Tipo de fármacos utilizados para suprimir el trabajo de parto prematuro	Tipo de fármacos utilizado: felodipino, otros.	Nominal	Cualitativo	Historial clínico
<b>Esteroides</b>	Glucocorticoides que acelera la madurez pulmonar fetal.	Medicamento utilizado para madurez pulmonar si o no	Nominal	Cualitativo	Historial clínico
<b>Trabajo de parto pretérmino</b>	Cambios cervicales por contracciones uterinas entre la semana 28 a 34.	Cambios cervicales en embarazo pretérmino.	Nominal	Cualitativo	Historial clínico

## **Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos**

- **Técnicas**

- Durante los turnos los integrantes de dicha investigación realizaron un listado de las pacientes que ingresaron a la labor y partos con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y edades gestacionales compatibles con el estudio, asimismo se procedió a realizar un listado de las mismas, así como el destino de sus neonatos.
- Los días en que ninguno de los integrantes se encontraba de turno se procedió a revisar los libros de ingresos del servicio de labor y partos y el de intensivo de neonatos, ambos libros sirvieron para complementar el listado y para más adelante buscar los expedientes de la madre como del recién nacido.
- Posteriormente se buscó en el Servicio de Registros Médicos los expedientes, se anotó en el instrumento de recolección de datos la información respecto a las variables de las pacientes cuyos datos no habían podido captarse por los médicos de turno.
- Se elaboró una base de datos en Excel con los datos recolectados en la boleta, los cuales sirvieron para su análisis.
- A la base de datos de Excel® se le aplicó los criterios de inclusión y exclusión. Las papeletas que no se encontraron o que no tenían la información completa fueron anotadas en la lista y no se tomaron en cuenta en la investigación.
- Posteriormente dichos datos fueron evaluados por medio de EpiInfo del cual se obtuvieron gráficas como análisis estadístico el cual ayudó a la formulación del análisis final del estudio, así como conclusiones y recomendaciones.

- **Instrumento de recolección de datos**

Boleta de Recolección

- **Procesamiento y análisis de los datos**

- **Procesamiento de datos**

Se ingresaron los datos a los programas Microsoft Excel 2007, para crear una base de datos, la cual fue posteriormente analizada con el programa de Epi-Info.

- **Análisis de datos**

Se realizaron cuadros de datos y se aplicaron las medidas de fuerza de asociación (RR). Este análisis se realizó utilizando la herramienta Epi-Info.

Forma de calcular e interpretar la fórmula de CHI CUADRADO ( $X^2$ ):

**TABLAS DE 2X2 PARA PRUEBA DE HIPÓTESIS**

Felodipino mas esteroides	Enfermedad de membrana hialina		TOTAL
	Presente ( + )	Ausente ( - )	
Esteroides más felodipino ( + )	A	B	a + b
Otros tratamientos ( - )	C	D	c + d
TOTAL	a + c	b + d	n

$$\text{Chi}^2 = \frac{(ad - bc)^2 n}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$



Cuando el  $\chi^2$  valida la hipótesis alterna, se calcula el RR, midiendo la FUERZA de asociación entre variables, interpretándose así:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Si  $RR=1$ , significa que NO existe fuerza de asociación.

Si  $RR$  es  $>1$ , sí hay fuerza de asociación, significa que hubo mas EMH en pacientes que recibieron Felodipino mas esteroides.

Si  $RR <1$  Entonces el Felodipino mas esteroides no presenta asociación entre EMH y aumento de la incidencia.

Para dichas mediciones se procesará la base de datos utilizando EpiInfo.

- **Alcances y límites de la investigación**

- **Alcances**

- Creará un precedente sobre investigaciones acerca del uso de Felodipino como coadyuvante de maduración pulmonar.
- Si el Resultados es positivo podría crearse un protocolo de manejo de maduración pulmonar con Felodipino como coadyuvante.

- **Límites**

- \*Incapacidad de medir niveles de surfactante o hacer Tap test a pacientes que han recibido Felodipino como tocolítico,
- Múltiples papeletas faltantes y datos incompletos en pacientes que podrían haber sido incluidas en la muestra.

- Múltiples papeletas faltantes que podrían haber sido incluidas en la población
  - Datos incompletos
  - Falta de Felodipino en la unidad durante el periodo de realización del estudio
  - Ausencia de datos del recién nacido con patologías asociadas en expediente materno
  - Disociación entre estadísticas de motivo de ingreso y egreso hospitalario con datos de expediente y libros de ingreso de esta unidad
- **Aspectos éticos de la investigación**

Dado que el estudio que se realizó no fue de tipo experimental, no se influyó en la integridad de la persona sujeta a estudio. El manejo de los datos que se obtuvieron es confidencial y su contenido fue utilizado únicamente con fines de investigación. El estudio solo incluyó la revisión de expedientes, no se incluyó contacto directo con pacientes. Asimismo el uso o no de diferente medicamento dependió tanto de las indicaciones y contraindicaciones que cada paciente presente, así como la disponibilidad de cada uno de los mismos, así que el uso no será influido para beneficio del investigador sino para el beneficio del binomio madre-recién nacido.

## VI RESULTADOS

Tabla 1

Distribución por edad de las pacientes ingresadas

por Trabajo de parto pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Intervalo	Frecuencia	Porcentaje
15-19	4	2.3%
20-24	41	23.4%
25-29	74	42.3%
30-34	36	20.6%
35-39	19	10.9%
40 o mas	1	0.6%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 2

Edad Gestacional al ingreso de pacientes

con Trabajo de Parto Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Edad Gestacional	Frecuencia	Porcentaje
28	10	5.7%
29	4	2.3%
30	15	8.6%
31	15	8.6%
32	30	17.1%
33	37	21.1%
34	64	36.6%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 3

Paridad de pacientes ingresadas con  
Trabajo de Parto Pretérmino  
Guatemala, enero a junio 2012.

Gestas	Frecuencia	Porcentaje
1	49	28.0%
2	63	36.0%
3	39	22.3%
4	9	5.1%
5	7	4.0%
6	2	1.1%
7	5	2.9%
8	1	0.6%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 4

Distribución de pacientes de acuerdo a la Terapéutica utilizada al  
ingreso a la labor y partos con diagnóstico de Trabajo de Parto  
Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Terapéutica Utilizada	Frecuencia	Porcentaje
<b>Esteroides más Otros tocolíticos</b>	68	38.86
<b>Tocolíticos sin Esteroides</b>	52	29.72
<b>Felodipino-Esteroides</b>	51	29.14
<b>Felodipino sin Esteroides</b>	4	2.28
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 5

Incidencia de enfermedad de membrana hialina en  
pacientes con Trabajo de Parto Pretérmino  
Guatemala, enero a junio 2012.

<b>Felodipino y esteroides</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Si</b>	7	13.70%
<b>No</b>	44	86.30%
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 6

Incidencia de enfermedad de membrana hialina en  
pacientes con Trabajo de Parto Pretérmino  
Guatemala, enero a junio 2012.

<b>EMH**</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Si</b>	30	17.10%
<b>No</b>	145	82.90%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.00%</b>

Nota: RR 0.4444 IC 0.2049-0.9643 P 0.01508993

Fuente: Boleta de Recolección

Tabla 7

Puntaje de APGAR de hijos de madres tratadas  
por Trabajo de Parto Pretérmino con Felodipino más  
Corticosteroides

Guatemala, enero a junio 2012.

	<b>APGAR al min*</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>APGAR 5 min**</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menor de 6</b>	7	13.70%	3	5.90%
<b>Mayor de 7</b>	44	86.30%	48	94.10%
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100.00%</b>	<b>51</b>	<b>100.00%</b>

Nota:\* RR 0.7875 IC 0.4167-1.4884 P 0.226307

\*\*RR 0.7639 IC 0.2960-0.9643 P 0.289691

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 8

Incidencia de enfermedad de membrana hialina en hijos de madres con Trabajo de Parto Pretérmino de acuerdo a semanas asignadas al nacimiento tratadas con Felodipino y Esteroides

Guatemala, enero a junio 2012.

Edad Gestacional	Esteroides y Felodipino	%	Esteroides Sin Felodipino	%	Sin Esteroides Sin Felodipino	%	TOTAL	%
<b>28-31 semanas</b>	1	3.33	3	9.99	1	3.33	5	16.67
<b>32-35 semanas</b>	4	13.33	14	46.66	1	3.33	19	63.33
<b>36-38 semanas</b>	2	6.66	4	13.33	0	0	6	20
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>23.33</b>	<b>21</b>	<b>70</b>	<b>2</b>	<b>6.67</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 9

Mortalidad Fetal por enfermedad de membrana hialina en hijos de madres con Trabajo de Parto Pretérmino de acuerdo a semanas asignadas al nacimiento tratadas con Felodipino y Esteroides

Guatemala, enero a junio 2012.

Terapéutica	Muerte Fetal	%
<b>Felodipino mas Esteroides</b>	1	25%
<b>Esteroides</b>	0	0
<b>Esteroides más Tocolíticos</b>	2	50%
<b>Felodipino</b>	0	
<b>Sin Esteroides sin Felodipino</b>	1	25%
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 10

Incidencia de enfermedad de membrana hialina en hijos de madres con Trabajo de Parto Pretérmino tratadas con otros tocolíticos excepto Felodipino con o sin Esteroides

Guatemala, enero a junio 2012.

Terapéutica	Enfermedad de Membrana Hialina	%
<b>Tocolítico mas Esteroides</b>	21	91.3
<b>Tocolítico sin Esteroides</b>	2	8.7
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos



Tabla 11

Distribución de pacientes de acuerdo a la Edad Gestacional al nacimiento de hijos de madres con diagnóstico de Trabajo de Parto Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Intervalo Edad Gestacional	Frecuencia	Porcentaje
28-31 semanas	5	2.9%
32-35 semanas	41	23.4%
36-38 semanas	80	45.7%
39-41 semanas	49	28.0%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 12

Distribución de pacientes de acuerdo a peso fetal al nacimiento en gramos y presencia de Enfermedad de Membrana Hialina de hijos de madres con diagnóstico de Trabajo de Parto Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Peso	Felodipino y Esteroides	%	Esteroides sin Felodipino	%	Sin Esteroides sin Felodipino	%	TOTAL	%
1,001-1500 gramos	2	6.67	13	43.33	1	3.33	16	53.33
1,501-2000 gramos	3	10	6	20	0	0	9	30
2001-2500 gramos	1	3.33	0	0	0	0	1	3.33
Menor a 1000 gramos	1	3.33	2	6.67	1	3.33	4	13.33
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>23.33</b>	<b>21</b>	<b>70</b>	<b>2</b>	<b>6.67</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 13

Distribución de pacientes de acuerdo a sexo fetal y presencia de Enfermedad de Membrana Hialina de hijos de madres con diagnóstico de Trabajo de Parto Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Sexo Fetal	Felodipino y Esteroides	%	Esteroides sin Felodipino	%	Sin Esteroides Sin Felodipino	%	TOTAL	%
<b>Femenino</b>	3	10	9	30	2	6.66	14	46.67
<b>Masculino</b>	4	13.33	11	33.67	0	0	15	50
<b>Otros</b>	0	0	1	3.33	0	0	1	3.33
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>23.33</b>	<b>21</b>	<b>67</b>	<b>2</b>	<b>6.66</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 14

Intervalos de peso en gramos al nacimiento de hijos de madres con Trabajo de Parto Pretérmino

Guatemala, enero a junio 2012.

Intervalo de Peso	Frecuencia	Porcentaje
1,001-1500 gramos	24	13.7%
1,501-2000 gramos	52	29.7%
2001-2500 gramos	46	26.3%
2501-3000 gramos	34	19.4%
3,001-3500 gramos	12	6.9%
Mayor a 3,500 gramos	1	0.6%
Menor a 1000 gramos	6	3.4%
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Tabla 15

Incidencia de Enfermedad de Membrana Hialina en hijos  
de madres tratadas con Felodipino y Esteroides

Guatemala, enero a junio 2012.

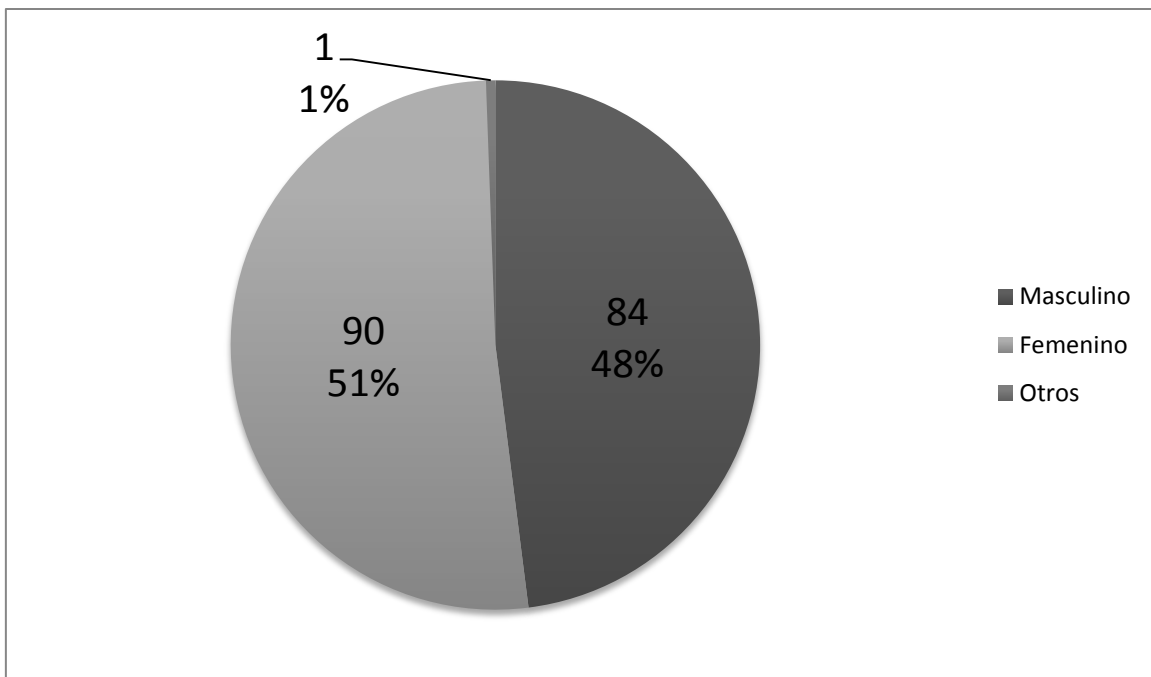
Enfermedad de membrana Hialina +	Enfermedad de membrana Hialina -	Total
7	101	18
23	44	67
<b>30</b>	<b>145</b>	<b>175</b>

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Riesgo absoluto en el Grupo Experimental	0.06
Riesgo absoluto en el Grupo Control	0.34
Reducción de Riesgo Absoluto	0.28
Riesgo Relativo	0.19
Reducción de Riesgo Relativo	81.12
Número Necesario a Tratar	3.59

Gráfica 1

Sexo fetal al nacimiento de hijos de madres con Trabajo de Parto Pretérmino



Fuente: Boleta de Recolección de datos

## VII DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En la realización de dicho estudio se realizó en el período comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 30 junio de 2012, en el servicio de labor y partos de Hospital de Gineco-obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGO-IGSS) con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino, entre las semanas 28 y 34 de gestación. Se tomaron en cuenta a las pacientes que durante su ingreso a la institución se les inició algún método tocolítico asociado o no a esteroides.

En dicho estudio se buscó encontrar la diferencia en cuanto al resultado perinatal de los hijos de las mismas al momento de nacimiento, que recibieron tratamiento tocolítico con énfasis en la combinación entre el Felodipino y algún esteroide, esto con el objetivo de observar si dicha asociación disminuía la incidencia de enfermedad de membrana hialina y mortalidad asociada a la misma, dichos datos fueron obtenidos mediante la evaluación al nacimiento de los recién nacidos por parte de personal del servicio de Neonatos.

Se obtuvo en total una muestra que correspondía a un total de ingresos de 325 pacientes con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino que cumplían con los criterios de inclusión aplicados a este estudio, de dicha población al aplicar los criterios de exclusión se logró un total de 175 pacientes, las cuales fueron tomadas en cuenta para la realización de este estudio, de este total la terapéutica utilizada se dividió en los siguientes porcentajes: Esteroides más otro tocolítico diferente a Felodipino 38.85%, Esteroides sin tocolítico 29.71%, Felodipino mas Esteroides 29.14%, y Felodipino solo con el 2.23% de los casos.

De acuerdo a lo que podemos observar en la tabla 1, se puede concluir que el intervalo de edad más frecuente fue el de 25-29 años con un total de 74 pacientes con trabajo de parto pretérmino, correspondiente a un 42.3% de la población a estudio. Es importante mencionar que el valor menor de edad comprendida en esta investigación fue de 18 años y el mayor de 40 años. La mediana de edad encontrada en dicho estudio fue de 28 años y la media de 27.98 años.

Se concluyó en los datos de la tabla número 2 que las edades gestacionales que más se presentaron al ingreso son las comprendidas entre las 34 y 35 semanas, ambas con el 57.7% de las pacientes incluidas en el estudio. La media de edad gestacional al ingreso es de 32.38.

Tal y como se comprueba en la tabla 3 el 54% de todos los casos de trabajo de parto pretérmino que ingresaron a la unidad está conformado por pacientes primigestas y secundigestas, con un total de 112 casos de los 175 tomados en cuenta en el estudio.

Se determinó que la incidencia de enfermedad de membrana hialina en hijos de madres tratadas por Trabajo de Parto pretérmino con Felodipino más Corticosteroides fue de 13.7%, la incidencia observada es menor comparada a lo descrito en la literatura ya que se indica que hasta un 40% puede presentar dicha patología con edad gestacional menor de 34 semanas. Además se puede establecer que dicha combinación fue un factor protector para la presentación de enfermedad de membrana hialina con un RR 0.4444 IC 0.2049-0.9643 P 0.01508993) lo cual es estadísticamente significativo.

Del total de la población que recibió Felodipino mas esteroides (51 pacientes ) se evidenció que el total que presento enfermedad de membrana hialina recibió puntuación de APGAR al minuto menor de 6 puntos de los cuales a los 5 minutos solo 3 persistió con APGAR menor de 6, ( 5,9%). Se obtuvo un valor de RR al minuto de 0.7875 (IC 0.4167-1.4884 P 0.226307),y RR a los 5 minutos de 0.7639 (IC 0.2960-0.9643 P 0.289691) al minuto y a los 5 minutos, siendo el Felodipino mas esteroides un factor protector para disminuir la enfermedad de membrana hialina sin ser significativo en nuestro estudio.

De las 175 pacientes expuestas a las múltiples terapéuticas utilizadas en la institución, siendo la combinación de Felodipino más Esteroides un total de 51 casos, que corresponde al 29% de la población total estudiada, se pudo observar que la incidencia de enfermedad de membrana hialina fue mayor en pacientes con

edades gestacionales comprendidas entre las 28 y las 35 semanas de gestación, con un total de 24 casos de los 30 observados en nuestro estudio, esto corresponde al 80% de los casos de enfermedad de membrana hialina observados. (Ver tabla 8)

Según lo observado en el resultado perinatal de los hijos de madres tratados con la combinación Felodipino más Esteroides se observó que la incidencia de enfermedad de membrana hialina global de los hijos de expuestos a dicha combinación fue de 13.7% (7 casos), ésta es menor en pacientes expuestas a dicha combinación 1.9% en menores de 34 semanas al nacimiento y de 1.1% en mayores de 34 semanas, en comparación con los no expuestos a ninguno de estos medicamentos, lo que apoya la teoría de que el felodipino en combinación con esteroides disminuye la incidencia de membrana hialina, pero al analizar dichos datos en la tabla de 2x2 y utilizar las medidas estadísticas se evidencia un RR de 9 (IC 95% 4.2326-19.1371  $\text{Chi}^2$  6.98, p 0.0082) al compararse el uso de felodipino y esteroides con la incidencia de enfermedad de membrana hialina de acuerdo a la edad gestacional al nacimiento, pero debido a los valores del intervalo de confianza se puede indicar que dicho resultado no es estadísticamente significativo, aunque si existe fuerza de asociación. (Ver tabla 8)

La tasa global de mortalidad de los 175 pacientes de estudio fue de 2.28 % , lo que corresponde a 4 casos, de dicha mortalidad, 2 casos corresponden a pacientes en quienes se utilizó la combinación de esteroides más otros tocolíticos, mientras que los otros dos casos de mortalidad se encontraron, un caso en pacientes tratados con Esteroides sin Felodipino y un caso en nuestra variable de estudio que corresponde al uso de felodipino más esteroides, lo que representa un 1.96% de mortalidad de los 51 pacientes expuestos a dicha combinación, al ingresar dichos datos a una tabla de 2X2 y aplicar las medidas estadísticas se pudo obtener los siguientes resultados que son un valor de RR 0.6667 lo que significaría que la combinación Felodipino-Esteroides supondría un factor protector para mortalidad fetal, pero al observar el Intervalo de Confianza del 95% entre 0.061-7.1522, y con un valor de p 0.092 y un valor de  $\text{Chi}^2$  0.76 nos demuestra que dicha medida no es estadísticamente significativa, y por el valor de  $\text{chi}^2$  no presenta fuerza de asociación. (Ver Tabla 9)

Según lo observado en nuestro estudio se puede comprobar en la tabla 10 que el 19.16% de los expuestos a otro tocolítico diferente a Felodipino, con o sin uso de esteroides, presentaron enfermedad de membrana hialina, observándose una mayor incidencia de enfermedad de membrana hialina en pacientes expuestos a tocolíticos más esteroides 30%, versus los expuestos a tocolíticos sin esteroides (3.8%), al ingresar estos datos en una tabla de 2X2 y aplicar medidas estadísticas pudimos observar que el uso de otro tocolítico con o sin esteroides, diferente a Felodipino es un factor de riesgo para la aparición de enfermedad de membrana hialina esto con un RR de 8.02, con IC de 95% de 1.97-32.71 con una p de 0.000193 y Chi2 de 13.90, lo que convierte a el uso de otro tocolítico diferente a Felodipino en un factor de riesgo para la presencia de membrana hialina; y debido al valor de IC es estadísticamente significativo y además presenta fuerza de asociación.

La edad gestacional calculada en el momento del nacimiento de dichos recién nacidos se agrupó por conveniencia del estudio, observándose que el 89.1% de los hijos de madres tratadas con trabajo de parto pretérmino en el IGSS estaba comprendido entre las 34 y 41 semanas. La media de la edad gestacional al nacimiento es de 36.78 semanas, la edad máxima observada al nacimiento fue de 41 semanas y la mínima fue de 30 semanas.

En cuanto a la tabla número 15 se puede observar que el 56% de las pacientes incluidas en el estudio se encontraban con pesos al nacimiento entre 1,500 a 2,500 gramos, y la menor proporción de pesos encontrados fue mayor a 3,500 gramos. El peso mínimo encontrado fue de 230 gramos y el máximo de 3940 gramos, con una media de 2097.42 gramos.

El sexo fetal al nacimiento tuvo la siguiente distribución al nacimiento se obtuvo un total de 90 recién nacidos de sexo femenino, 84 de sexo masculino y otro de sexo indeterminado.

En cuanto a la asociación del peso fetal al nacimiento en gramos y la aparición de membrana hialina en las variantes terapéuticas utilizadas, se puede



observar lo mismo que se ha descrito en la literatura que a menor peso fetal, mayor probabilidad de presentar enfermedad de membrana hialina, esto conformado por el 66.66% de los casos que corresponden a 20 pacientes de enfermedad de membrana hialina comprendidos entre los menores a 1000 gramos y comprendidos entre 1,000 y 1500 gramos.

En base a los datos obtenidos como producto de este estudio se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna de que el uso de la combinación entre Felodipino y Corticosteroides disminuye la incidencia de enfermedad de membrana hialina así como la mortalidad asociada a la misma.

## **7.1 CONCLUSIONES**

- 7.1.1 Se observó que las pacientes a quienes se les administro felodipino mas esteroides como tratamiento condyuvante de trabajo de parto pretermino presentaron menor inidencia de enfermedad de membrambrana hialina (13.7%).
- 7.1.2 El puntaje de APGAR al minuto y a los cinco minutos fue mayor de 7 en pacientes en quienes se administró la combinación (90.2%)
- 7.1.3 La edad gestacional más frecuente que presento enfermedad de membrana hialina fue de 32-35 semanas (63.33%)
- 7.1.4 La mortalidad fetal fue menor en las pacientes que recibieron tratamiento con Felodipino mas esteroides (1.9%).
- 7.1.5 La incidencia de enfermedad de membrana hialina fue mayor en pacientes en quienes se utilizo otro tocolitico con o sin esteroides (18.26%).

## **7.2 RECOMENDACIONES**

7.2.1 Incluir en las guías de manejo el uso de Felodipino como tratamiento tocolítico.

7.2.2 Mejorar el abastecimiento de Felodipino para mejorar disponibilidad de dicho medicamento en la unidad

7.2.3 Incluir en uso de Felodipino como coadyuvante en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino.

7.2.4 Impulsar estudios posteriores para evaluar la eficacia del Felodipino como coadyuvante verificando dicho resultado con pruebas bioquímicas,

7.2.5 Mejorar llenado adecuado de expediente médico así como datos del diagnóstico de ingreso y egreso anotados en sistema de registro institucional (mediigss y libros de ingreso y egreso de cada servicio )

7.2.6 Actualizar y mejorar los protocolos de manejo hospitalario de ciertas patologías basados en niveles de evidencia.

## VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pagés G MA. Trabajo de parto pretérmino. Obstetricia moderna.. Tercera ed.: Mc Graw-Hill Interamericana; 1999.
2. Ochoa A PJ. Amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas, coriamnionitis. Sist. Sanit. Nava. 2009; 32(1).
3. J. P. Parto Pretérmino: Tratamiento y Evidencia. Per Gineco Obstet. 2008; 54(1).
4. Maartje P VCRCMMH. Nifedipine- induced changes in the electrohysterogram of preterm contraction: feasibility in clinical practice. Obstetrics and Gynecology International. 2010;(325635).
5. Roberts D DS. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. [Online].; 2011 [cited 2011 15 de Octubre. Available from: [www2.cochrane.org/reviews/en/ab004454.html](http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004454.html)].
6. Pino P, al. e. Comparacion Del Indice Lecitina/ Esfingomielina Versus Fosfatidilglicerol En La Evaluacion De La Madurez Pulmonar Fetal. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. , Santiago, 67(6): 2002. Disponible En:.
7. 3. Liggins GC HR. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. , Pediatrics; 2002. Report No.: 50(4).
8. Coomasamy A KEGHSFKK. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG. 2003; 110(1045-49.).

9. I. AA(. Un tocolytique sans bénéfice neonatal. La Revue Prescrire. ; 2002. Report No.: 657-1-3.
10. Anotayanonth S SNGPNJHS. Betamiméticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro. Revisión Cochrane. 2005 Abril;(5).
11. Haas D. Thomas F KPRKRZTGA. Tocolytic Therapy: A meta- analysis and decisión Analysis. Obstetric and Gynecology. 2009; 113(3).
12. Ruiz A MLOL. Composición del surfactante, desarrollo pulmonar y pruebas de maduración en el feto. Medicina Ac. 2010 Jan; 32.
13. Origel A RLZO. Corticoesteroides Antenatales. Calimed. 2000. junio; 12.
14. Fernández L CGDJSV. Evaluacion de la morbi-mortalidad neonatal con el usop de esteroides prenatales. Perinatol Reprod Hum. 2005; 19.
15. 9. Rosas A MMEFMT. Efectos de Inductores de madurez pulmonar fetal. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2008 abril; 13.
16. Brownfoot F CCMP. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (review). The Cochrane Collaboration. 2009.
17. Ruiz A MLOL. Predicción prenatal de la maduración pulmonar fetal por determinación de fosfolípidos y por recuento de cuerpos lamelares en líquido amniótico.I. Medicia Ac. Co. 2010 Febrero; 32.
18. Junejo N MFAB. Comparison of Salbutamol and Nifedipine as a Tocolytic Agent in the Treatment of Preterm Labour.. JLUMHS. 2008.
19. Arup Laboratories. Fetal Lung Maturity – neonatal respiratory distress síndrome. In ; 2010, 12.. p. 1-6.

20. Estol P. Diagnostico de la maduración pulmonar fetal. Rev. Med. Uruguay. 1990; 6.
21. Valls A LdHJRLLM. Síndrome de dificultad respiratoria idiopático o enfermedad de membranas hialinas. In Neonatologia. Madrid: 1era; 2003. p. 277-283.
22. RJ. R. Management of respiratory Distress Syndrome. Respir. Care, Neonatologia ; 2003.
23. Canadian Paediatric Society.. Recommendations for neonatal surfactant therapy. Paediatr Child Health. 2005 Octubre; II.
24. Ni Chonghaile M HBLJ. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. Curr Opin Crit. Care. 2005 Enero.
25. Ramanathan R RMGDFNSK. A randomised, multicenter masked comparision trial beractant in the treatment of respiratory distress. NorthAmerican:, Perinatol; 2004.
26. Soll RF BF. Natural Surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory dystress syndrome.. Cochrane database Syst Rev. 2001 febrero.

## IX ANEXOS

### 9.1 Anexo Número 1:

#### Instrumentos de recolección de datos

#### “FELODIPINO COMO COADYUVANTE PARA LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON TPP”

##### Boleta No.

No. Expediente:

##### Maternas:

Edad Materna\_\_\_\_\_años

Embarazo Múltiple: Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Uso de Esteroides: Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Edad Gestacional\_\_\_\_\_

Uso de Felodipino Si\_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

##### Fetales:

Sexo\_\_\_\_\_

Edad Gestacional al nacimiento\_\_\_\_\_

Peso al nacer

LBS\_\_\_\_\_ Gramos\_\_\_\_\_

APGAR: 1\_\_\_\_\_ 5\_\_\_\_\_

Enfermedad de Membrana Hialina Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Asistencia Ventilatoria Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Mortalidad Fetal: Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIA DEL TRABAJO**

Los autores conceden permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Incidencia de enfermedad de membrana hialina en Recién nacidos hijos de madres con trabajo de parto pretérmino tratadas con Felodipino y Corticosteroides" realizado en pacientes atendidas en el Hospital De Ginecología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período de enero de 2012 a junio de 2012, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.