

## GESTIÓN HOSPITALARIA

Dr. Norberto G. Larocca\*

La presente página, trata acerca de la necesidad de focalizar aspectos relevantes de la gestión de los organismos prestadores de servicios de salud, fundamentalmente los de nivel micro, tal como son los Hospitales. Dentro de estos últimos, prestamos una especial atención sobre el Hospital Público, el que tiende en la Argentina a la autogestión, a través de procesos de descentralización administrativo-financiera y operativa en general, que si bien persiguen objetivos de agilización y de solución a muchos de los problemas potenciales existentes en el área, adolecen de recursos humanos profesionales no médicos y administrativos capacitados para desempeñarse y producir el cambio necesario en la cultura organizacional. Proceso en el que además, deben participar activamente los médicos y personal asistencial en general.

Es de hacer notar que los referidos hospitales han desempeñado y obtenido a lo largo de los años prestigio y calidad indiscutible en términos médicos, no habiendo ocurrido estrictamente los mismo en lo que respecta a la jerarquización de la gestión administrativo-financiera, así como de apoyo logístico, lo que provocó que en la mayoría de los casos, el profesional médico terminara improvisando en la administración de las instituciones hospitalarias. Esto último no se compatibiliza con las necesidades y evolución del hospital para nuestros días. En la práctica, no se redimensionó el papel del hospital en la formación de administradores de servicios de salud, salvo a nivel de cuerpo médico, con una gran dosis de ausencia en lo que respecta a la existencia de otras profesiones, concretamente formadas y preparadas para los propósitos que abordamos.

Para que podamos ir dilucidando los escenarios con que nos podemos encontrar, así como las fortalezas y debilidades en lo interno, y las oportunidades y amenazas en el contexto, haremos referencia a algunas de las características que le deberían ser propias a un hospital para nuestros días:

- **Atención médica personalizada**, considerando al hombre como una unidad dentro de su medio.
- **Énfasis en actividades de prevención y promoción** de la salud, que disminuyan los riesgos de la enfermedad.
- **Proyección y apertura del hospital** hacia la comunidad.
- **Capacitación y desarrollo de la totalidad del personal** que se desempeña.
- **Investigación abarcativa** de los aspectos clínicos-quirúrgicos, epidemiológicos, psicosociales y administrativos de las actividades de salud.

Las características mencionadas se encuentran mucho más allá de la opinión o concepción del suscripto, puesto que en realidad conforman la incumbencia de lo médico. Es de hacer notar que dicha caracterización se contraponen al hospital, que podríamos representar a través de las expresiones siguientes:

**“... surgió el hospital como la apoteosis centralizada del saber médico, como el moderno laboratorio de los magos de la ciencia, como la ciudadela de la salud que se erguía aislada y soberbia contra la enfermedad y la muerte ...” (Abraham Sonis, 1984).**

La impronta distintiva de este modelo de gestión, es que los hospitales actúan como organismos descentralizados, de acuerdo con las normas legales vigentes de cada jurisdicción y con las facultades legales que le asigna la autoridad competente.

La descentralización de los hospitales implica

\* Administrador Recursos Desconcentrados.

reformular la conceptualización que actualmente rige en Salud Pública y no solo la adopción de un instrumento que permita la mera desconcentración de mecanismos técnico-administrativos. Es decir, debe inscribirse en una profunda reforma por parte de un hospital con inserción en la comunidad a la que pertenece, su incorporación a una Red de Prestadores mediante la concertación intra y extra sectorial y el establecimiento de estrategias de participación a nivel local y general, con una renovada formulación de la relación poder central-hospital.

Esta descentralización abarca los servicios que brinda el hospital, otorgándole facultades para la administración y manejo de los recursos presupuestarios. De este modo se podrá planificar, compatibilizando los requerimientos con las disponibilidades y programar el desarrollo institucional y el correspondiente recurso humano.

Para no caer en una situación de autismo, se hace necesario señalar algunos de los problemas que pueden presentarse en el proceso de descentralización, entre los que se cuenta con:

- El recorte de poder del nivel central puede dificultar la viabilidad de la propuesta.
- La cultura del centralismo.
- La lucha por el poder a nivel local.
- Las rigideces institucionales.

- El mantenimiento de legislación que favorezca el centralismo (normas presupuestaria y de contabilidad, manejo de los recursos por parte del nivel central).
- Déficit locales técnicos y de recursos y una inadecuada coordinación central para manejar la redistribución de recursos.
- Dificultades para la capacitación a nivel local de los recursos humanos.
- Organización de la participación.
- Resistencia de la burocracia a que otros sectores de la sociedad controlen la gestión.
- Monopolio de la información, por parte del nivel técnico.
- La atomización del sistema.

Nuestro *Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* se encuentra inmerso en un modelo como el propuesto, atendiendo a las modalidades típicas de su especialización. Se trata de un ámbito propicio para implementar actividades y acciones creativas y de impacto comunitario, emplazado en el barrio de Parque Patricios, tradicional en su quehacer y digno de ser rotulado, tal como lo hizo el Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina y la UNICEF: **Hospital Amigo de la Madre y el Niño.**

# Revista del HOSPITAL MATERNO INFANTIL RAMÓN SARDÁ

## ÍNDICE ACUMULADO. Volúmen 23, 2004

### INDICE DE AUTORES

<p><b>Andina E, Laterra C, Luchtenberg G.</b> Sistema Informático Perinatal ( SIP ) 201</p> <p><b>Antoniutti AI.</b> Ver Naddeo S.</p> <p><b>Aspres N.</b> Ver Schapira I</p> <p><b>Babino M, Camús G, Mendez M, Mendoza L, Sartori J, Sosa V, Veiga MA.</b> Procreción responsable: ¿Qué saben hoy nuestras pacientes? 108</p> <p><b>Balanian N.</b> Ver Nieto R.</p> <p><b>Basualdo N.</b> Ver Nieto R.</p> <p><b>Bellecci C.</b> Ver Grandi C.</p> <p><b>Bellecci C.</b> Ver Meritano J.</p> <p><b>Benítez A.</b> Ver Nieto R.</p> <p><b>Benito JM.</b> Diagnóstico por imágenes: recuerdos 1992-2004 187</p> <p><b>Bhutta Z.</b> Practicar una medicina justa en un mundo injusto. Traducción: BMJ 2003, 327: 1000-1001 92</p> <p><b>Bianconi Z.</b> Mi paso por la Sardá 155</p> <p><b>Bianconi Z.</b> Tecnología y cultura: reflexiones sobre el funcionamiento de la tecnología en los servicios de salud y el recuerdo de una experiencia en la Sardá 156</p> <p><b>Briozzo G.</b> Ver Der Parsehian S.</p> <p><b>Brundi M.</b> Ver Nieto R.</p> <p><b>Brunstein L.</b> Ver Der Parsehian S.</p> <p><b>Buchta C.</b> Ver Der Parsehian S.</p> <p><b>Butta J.</b> Ver Naddeo S.</p> <p><b>Calderón G.</b> Farmacia: pasado, presente y futuro 185</p>	<p><b>Cambas DB, Petuaud GD, Repiso GS.</b> Retinopatía del prematuro: incidencia y factores de riesgo en la ciudad de Corrientes 23</p> <p><b>Camús G.</b> Ver Babino M</p> <p><b>Celesia C.</b> Breve historia de la analgesia en obstetricia 122</p> <p><b>Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP)</b> Guías para usuarios de literatura médica III: pruebas diagnósticas. Adaptación: Informe Periódico del CREP 102</p> <p><b>Ceriani Cernadas JM.</b> Mis recuerdos de los primeros años del Servicio de Neonatología 148</p> <p><b>Collins P.</b> Ver Der Parsehian S</p> <p><b>Comité editorial.</b> Alfredo E. Largaía, médico y maestro 100</p> <p><b>Comité editorial.</b> Futuro de la ciencia y la tecnología 2</p> <p><b>Comité editorial.</b> La revista del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá" también cumple años 171</p> <p><b>Cook D.</b> Ver Guyatt H</p> <p><b>Cosin A.</b> Ver Porto R</p> <p><b>Der Parsehian S, Buchta C, Collins P, Briozzo G, Perego M del C, García SI, Brunstein L.</b> Relevamiento de riesgos químicos en un laboratorio de análisis bioquímico: experiencia en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires 126</p> <p><b>Dinerstein A.</b> Ver Meritano J.</p> <p><b>Dinerstein A.</b> Ver Nieto R.</p> <p><b>Dolinsky G.</b> Ver Fenucci C.</p> <p><b>Echeverría Gómez P.</b> Ver Lagos Sandoval R.</p>
--	--

<b>Enkin MW.</b> Guías para usuarios de literatura médica: la necesidad de obstetricia basada en la evidencia. Traducción: Evidence Based Medicine 1996, 1: 132	7	Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno óptima en prematuros	29
<b>Enríquez D.</b> <i>Ver Grandi C.</i>		<b>Guyatt H.</b> <i>Ver Oxman DA.</i>	
<b>Enríquez D.</b> <i>Ver Larguía M.</i>		<b>Guyatt H, Sackett D, Cook D.</b> Guías para usuarios de literatura médica II: guía para evaluar un artículo sobre una intervención preventiva o terapéutica. Traducción: JAMA 1993, 270: 2598-2601	51
<b>Espinoza González R.</b> <i>Ver Lagos Sandoval R.</i>		<b>Hoshino J.</b> <i>Ver Porto R.</i>	
<b>Feld V.</b> Riesgo profesional	50	<b>Klurfan HI.</b> Relación del equipo de salud con la embarazada: características y necesidades (Mesa Redonda 27/05/87)	144
<b>Fenucci C, Rimoli Schmidt D, Dolinsky G, Piperno M, Tuduri M.</b> Una perspectiva histórica a cerca de la construcción del Servicio Social del HMIRS	184	<b>Lagos Sandoval R, Espinoza González R, Echeverría Gómez P, Orellana JJ.</b> Gráficas de crecimiento fetal normal: ¿Estándar regional generalizado o estándar general individualizado?	11
<b>Fernández Iriarte B.</b> <i>Ver Outes MS.</i>		<b>Larguía M.</b> La División Neonatología del HMIRS: en la búsqueda de un modelo	174
<b>Fraschetto B.</b> En 70 años... la historia del Servicio de Salud Mental en un hospital Materno Infantil	176	<b>Larguía M, Enríquez D, Pensotti A.</b> Fallecidos inmediato al parto: impacto sobre los componentes de la mortalidad perinatal	70
<b>Gallo RC, Montagnier L.</b> El descubrimiento del VIH como causa de SIDA. Traducción: N Engl J Med 2003, 349: 2283-2285	88	<b>Larguía M.</b> Festejamos 70 años para reprogramar el futuro	147
<b>García SI.</b> <i>Ver Der Parsehian S.</i>		<b>Larguía M.</b> <i>Ver Grandi C.</i>	
<b>GCBA. Secretaría de Salud.</b> Comunicación Institucional y Prensa Entrevistas a enfermeras neonatológicas	151	<b>Larguía M.</b> <i>Ver Nieto R.</i>	
<b>Gómez Bouza G.</b> <i>Ver Meritano J.</i>		<b>Laterra C.</b> <i>Ver Andina E.</i>	
<b>González MA.</b> <i>Ver Naddeo S.</i>		<b>Laterra C.</b> Trayectoria de la Unidad 3 (Obstetricia) de la Maternidad Sardá	186
<b>Grandi C, Pensotti A, Enríquez D, Larguía M.</b> Estadísticas 2003 del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá	190	<b>Lomuto C.</b> La biblioteca del hospital ¡también cumple 70 años! (1934-2004)	169
<b>Grandi C, López F.</b> Estimación de la edad gestacional: revisión de la literatura	138	<b>Lomuto C.</b> Las residencias en el hospital, ¡media vida de la institución! 1968-2004: 36 años	163
<b>Grandi C, Bellecci C.</b> Sardá 2003: Grupo Colaborativo Neocosur	204	<b>López F.</b> <i>Ver Grandi C.</i>	
<b>Gril D.</b> En memoria de Don Alfredo	101		
<b>Gril D.</b> La Sardá, el Pampero de Parque Patricios y el Sportivo	150		
<b>Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico</b> "Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro (ROP)".			

<b>Luchtenberg G.</b> <i>Ver</i> Andina E.	
<b>Márquez A.</b> ¿Quién hace enfermedad hemolítica?	182
<b>Martínez JC.</b> Soy de Sardá	178
<b>Mendez M.</b> <i>Ver</i> Babino M.	
<b>Mendoza L.</b> <i>Ver</i> Babino M.	
<b>Meritano J, Gómez Bouza G, Bellecci C, Dinerstein A.</b> Hipoglucemia por hiperinsulinismo: a propósito de un caso	83
<b>Montagnier L.</b> <i>Ver</i> Gallo RC.	
<b>Naddeo S, Ramírez MR, González MA, Prinotti S, Butta J, Antoniutti AI, Tortosa G.</b> Servicio de salud mental	175
<b>Nieto R, Dinerstein A, Solana C, Pérez G, Basualdo N, Benítez A, Raviolo R, Balanian N, Brundi M, Larguía M.</b> Premio Sardá 2003: Nutrición y crecimiento en pacientes prematuros con riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica	75
<b>Orellana JJ.</b> <i>Ver</i> Lagos Sandoval R.	
<b>Outes MS, Fernández Iriarte B, Trungadi M.</b> Prevención y control: subprograma de salud bucal para embarazadas	161
<b>Oxman DA, Sackett D, Guyatt H.</b> Guías para usuarios de literatura médica: cómo comenzar. Traducción: JAMA 1993, 270: 2093	4
<b>Pensotti A.</b> <i>Ver</i> Grandi C.	
<b>Pensotti A.</b> <i>Ver</i> Larguía M.	
<b>Perego M.</b> del C. <i>Ver</i> Der Parsehian S.	
<b>Pérez G.</b> <i>Ver</i> Nieto R.	
<b>Petuaud GD.</b> <i>Ver</i> Cambas DB.	
<b>Piperno M.</b> <i>Ver</i> Fenucci C.	
<b>Porto R, Rebollido M, Cosin A, Hoshino J, Riccillo R.</b> Evolución de las tasas de mortalidad neonatal: Hospital "Mi pueblo" de Florencio Varela	35
<b>Prinotti S.</b> <i>Ver</i> Naddeo S.	
<b>PROAMA.</b> Adolescencia. Programa Asistencial de la Madre Adolescente	179
<b>Ramírez MR.</b> <i>Ver</i> Naddeo S.	
<b>Raviolo R.</b> <i>Ver</i> Nieto R.	
<b>Rebollido M.</b> <i>Ver</i> Porto R.	
<b>Rébora N.</b> Un relato de vida	153
<b>Repiso GS.</b> <i>Ver</i> Cambas DB.	
<b>Riccillo R.</b> <i>Ver</i> Porto R.	
<b>Rimoli Schmidt D.</b> <i>Ver</i> Fenucci C.	
<b>Ruíz BH.</b> Setenta años de vida de la Maternidad Sardá	173
<b>Sackett D.</b> <i>Ver</i> Guyatt H.	
<b>Sackett D.</b> <i>Ver</i> Oxman DA.	
<b>San Pedro M.</b> Neonatología, informática y casualidad	172
<b>Sartori J.</b> <i>Ver</i> Babino M.	
<b>Schapira I.</b> Características del desarrollo humano perinatal: un método para la evaluación del sistema nervioso joven	59
<b>Schapira I, Aspres N.</b> Estrés en recién nacidos internados en unidad de cuidados intensivos (UCIN): propuestas para minimizar sus efectos	113
<b>Schapira I, Aspres N.</b> Nuestra búsqueda de conocimiento no es inocente	98
<b>SOGIBA.</b> Trabajos presentados a las jornadas SOGIBA 2004	133
<b>Sola HA.</b> La Maternidad cumple 70 años: de los últimos, nosotros cumplimos 35 años	180
<b>Solana C.</b> <i>Ver</i> Nieto R.	
<b>Sosa V.</b> <i>Ver</i> Babino M.	
<b>Torrado ML.</b> Breve crónica de dos invasiones	188
<b>Tortosa G.</b> <i>Ver</i> Naddeo S.	
<b>Trungadi M.</b> <i>Ver</i> Outes MS.	
<b>Tuduri M.</b> <i>Ver</i> Fenucci C.	
<b>Valenti EA.</b> Los partos del '76	154
<b>Valenti EA.</b> Screening para parto pretérmino en control prenatal	16

<b>Vega O.</b>	
El lactario de leche humana cumple 21 años	159
<b>Veiga MA.</b> Ver Babino M.	

## TABLAS DE CONTENIDO

Volumen 23 • Número 1 • Marzo 2004

<b>Editorial</b>	
Futuro de la ciencia y la tecnología <i>Comité editorial</i>	2
<b>Artículo especial</b>	
Guías para usuarios de literatura médica	
1. Cómo comenzar. Traducción: JAMA 1993, 270: 2093. <i>D.A. Oxman, D.L. Sackett, G.H. Guyatt</i>	
2. La necesidad de obstetricia basada en la evidencia. Traducción: Evidence Based Medicine 1996, 1: 132 <i>M.W. Enkin</i>	4
<b>Artículos originales</b>	
Gráficas de crecimiento fetal normal: ¿Estándar regional generalizado o estándar general individualizado? <i>R. Lagos Sandoval, R. Espinoza González, P. Echeverría Gómez, J.J. Orellana</i>	11
Screening para parto pretérmino en control prenatal <i>E.A. Valentí</i>	16
Retinopatía del prematuro: incidencia y factores de riesgo en la ciudad de Corrientes <i>D.B. Cambas, G.D. Petuaud, G.S. Repiso</i>	23
<b>Guías y recomendaciones</b>	
Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno óptima en prematuros Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico "Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro (ROP)"	29

<b>Estadísticas</b>	
Evolución de las tasas de mortalidad neonatal Hospital "Mi pueblo" de Florencio Varela <i>R. Porto, M. Rebollido, A. Cosin, J. Hoshino, R. Riccillo</i>	35
<b>Noticias</b>	42
<b>Reglamento de publicaciones</b>	46

Volumen 23 • Número 2 • Junio 2004

<b>Editorial</b>	
Riesgo profesional <i>V. Feld</i>	50
<b>Artículo especial</b>	
Guías para usuarios de literatura médica II: guía para evaluar un artículo sobre una intervención preventiva o terapéutica. Traducción: JAMA 1993, 270: 2598-2601 <i>H. Guyatt, D. Sackett, D. Cook</i>	51
<b>Artículos originales</b>	
Características del desarrollo humano perinatal: un método para la evaluación del sistema nervioso joven <i>I. Schapira</i>	59
Fallecidos inmediato al parto: impacto sobre los componentes de la mortalidad perinatal <i>M. Larguía, D. Enríquez, A. Pensotti</i>	70
Premio Sardá 2003: Nutrición y crecimiento en pacientes prematuros con riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica <i>R. Nieto, A. Dinerstein, C. Solana, G. Pérez, N. Basualdo, A. Benítez, R. Raviolo, N. Balanian, M. Brundi, M. Larguía</i>	75
<b>Casuística</b>	
Hipoglucemia por hiperinsulinismo: a propósito de un caso <i>J. Meritano, G. Gómez Bouza, C. Bellecci, A. Dinerstein</i>	83
<b>Progresos en perinatología</b>	
El descubrimiento del VIH como causa de SIDA. Traducción: N Engl J Med 2003, 349: 2283-2285 <i>R.C. Gallo, L. Montagnier</i>	88

## Opinión

- Practicar una medicina justa en un mundo injusto. Traducción: BMJ 2003, 327: 1000-1001  
*Z. Bhutta* 92

## Noticias 94

Volumen 23 • Número 3 • Setiembre 2004

---

## Editorial

- Nuestra búsqueda de conocimiento no es inocente  
*I. Schapira, N. Aspres* 98

## Noticias

- Médico y maestro  
*Alfredo E. Larguía* 100

- En memoria de Don Alfredo  
*D. Gril* 101

## Artículo especial

- Guías para usuarios de literatura médica III: pruebas diagnósticas  
*Adaptación: Informe Periódico del CREP sept. 1997 y mayo 1998* 102

## Artículos originales

- Procreación responsable: ¿Qué saben hoy nuestras pacientes?  
*M. Babino, G. Camús, M. Mendez, L. Mendoza, J. Sartori, V. Sosa, M.A. Veiga* 108

- Estrés en recién nacidos internados en unidad de cuidados intensivos (UCIN): propuestas para minimizar sus efectos  
*I. Schapira, N. Aspres* 113

- Breve historia de la analgesia en obstetricia  
*C. Celesia* 122

- Relevamiento de riesgos químicos en un laboratorio de análisis bioquímico: experiencia en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
*S. Der Parsehian, C. Buchta, P. Collins, G. Briozzo, M. del C. Perego, S.I. García, L. Brunstein* 126

## Artículo especial

- Trabajos presentados a las jornadas SOGIBA 2004 133

## Actualización

- Estimación de la edad gestacional: revisión de la literatura  
**C. Grandi, F. López** 138

## Historia de la Maternidad Sardá

- Relación del equipo de salud con la embarazada: características y necesidades (Mesa Redonda 27/05/87 )  
*H.I. Klurfan* 144

Volumen 23 • Número 4 • Diciembre 2004

---

## Editorial

- Festejamos 70 años para reprogramar el futuro  
*M. Larguía* 147

## Artículos

- Mis recuerdos de los primeros años del Servicio de Neonatología  
*J.M. Ceriani Cernadas* 148

- La Sardá, el Pampero de Parque Patricios y el Sportivo  
*D. Gril* 150

- Entrevistas a enfermeras neonatológicas GCBA. *Secretaría de Salud. Comunicación Institucional y Prensa* 151

- Un relato de vida  
*N. Rébora* 153

- Los partos del '76  
*E.A. Valenti* 154

- Mi paso por la Sardá  
*Z. Bianconi* 155

- Tecnología y cultura: reflexiones sobre el funcionamiento de la tecnología en los servicios de salud y el recuerdo de una experiencia en la Sardá  
*Z. Bianconi* 156

- El lactario de leche humana cumple 21 años  
*O. Vega* 159

- Prevención y control: subprograma de salud bucal para embarazadas  
*M.S. Outes, B. Fernández Iriarte, M. Trungadi* 161

Las residencias en el hospital: ¡Media vida de la institución! 1968-2004: 36 años <i>C. Lomuto</i>	163	La Maternidad cumple 70 años: de los últimos, nosotros cumplimos 35 años <i>H.A. Sola</i>	180
La biblioteca del hospital ¡también cumple 70 años! (1934-2004) <i>C. Lomuto</i>	169	¿Quién hace enfermedad hemolítica? <i>A. Márquez</i>	182
La revista del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá" también cumple años <i>Comité editorial</i>	171	Una perspectiva histórica acerca de la construcción del Servicio Social del HMIRS <i>C. Fenucci, D. Rimoli Schmidt, G. Dolinsky, M. Piperno, M. Tuduri</i>	184
Neonatología, informática y casualidad <i>M. San Pedro</i>	172	Farmacia: pasado, presente y futuro <i>G. Calderón</i>	185
Setenta años de vida de la Maternidad Sardá <i>B.H. Ruíz</i>	173	Trayectoria de la Unidad 3 (Obstetricia) de la Maternidad Sardá <i>C. Lattera</i>	186
La División Neonatología del HMIRS: en la búsqueda de un modelo <i>M. Larguía</i>	174	Diagnóstico por imágenes: recuerdos 1992-2004 <i>J.M. Benito</i>	187
Servicio de salud mental <i>S. Naddeo, M.R. Ramírez, M.A. González, S. Prinotti, J. Butta, A.I. Antoniutti, G. Tortosa</i>	175	Breve crónica de dos invasiones <i>M.L. Torrado</i>	188
En 70 años... la historia del Servicio de Salud Mental en un hospital Materno Infantil <i>B. Frascotto</i>	176	<b>Estadísticas</b> Estadísticas 2003 del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá <i>C. Grandi, A. Pensotti, D. Enríquez, M. Larguía</i>	190
Soy de Sardá <i>J.C. Martínez</i>	178	Sistema Informático Perinatal (SIP) <i>E. Andina, C. Lattera, G. Luchtenberg</i>	201
Adolescencia. Programa Asistencial de la Madre Adolescente (PROAMA)	179	Sardá 2003: Grupo Colaborativo Neocosur <i>C. Grandi, C. Bellecci</i>	204

# TANDAS MÚLTIPLES DE CORTICOSTEROIDES ANTENATALES PARA ESTUDIO DE PARTO PRETÉRMINO (MACS)\*

---

## 1. Antecedentes

### 1.1. Introducción

Tanto el parto pretérmino como los partos anteriores a las 37 semanas de gestación, explican una gran y desproporcionada cantidad de mortalidad y morbilidad infantil.<sup>1</sup> Hoy en día en Canadá, nacen de forma prematura un 7% de los recién nacidos. A pesar de los avances en la tecnología médica, ha aumentado la prevalencia de los partos pretérmino en Canadá. Esto es secundario a un aumento en las gestaciones múltiples, intervenciones obstétricas, y ultrasonidos, basado en una estimación de la edad gestacional.<sup>2</sup> Afortunadamente, ha habido mejoras en lo referente a la mortalidad y morbilidad neonatal pretérmino, secundarias a los avances en los cuidados antenatales y neonatales tales como el uso de corticosteroides antenatales (CAS) y surfactante.

Los corticoides antenatales (CAS) se utilizaron por primera vez en 1972<sup>3</sup> para mejorar la maduración fetal pulmonar. Crowley (1990), resumió los resultados de 12 ensayos controlados randomizados (ECRs) que demostraron que los CAS eran altamente efectivos en reducir los ratios de síndrome de distrés respiratorio (SDR) y mortalidad neonatal.<sup>4</sup> Cuatro años después, el NIH llevo a cabo una conferencia de consenso y resumió los beneficios múltiples de tandas simples de CAS en mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino.<sup>5</sup> Basándose en estos resultados, está ampliamente aceptado que una tanda simple de CAS reduce la

mortalidad y morbilidad en los niños nacidos pretérmino y está indicado en la mayoría de las mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación.

### 1.2. Fisiología

Los pneumocitos alveolares tipo II sintetizan y segregan surfactante pulmonar, una sustancia compleja compuesta de lípidos y proteínas. El surfactante pulmonar mantiene la estabilidad alveolar y la función pulmonar normal. Su deficiencia en el recién nacidos conlleva con frecuencia SDR. Los corticosteroides aceleran la maduración de las proteínas reguladoras del desarrollo y estimulan la citodiferenciación en numerosas células, incluyendo los pneumocitos tipo II.<sup>6</sup> Además de aumentar la producción de surfactante, los corticosteroides aumentan la elasticidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo.<sup>7</sup> Finalmente, el tratamiento con corticosteroides reduce la pérdida de proteínas de la vascularización pulmonar en el espacio aéreo y acelera el aclaramiento del líquido pulmonar antes del parto.<sup>8</sup>

Estos efectos representan una maduración precoz y son esenciales en la transición a la respiración aérea.<sup>8</sup> Se desconoce si los efectos beneficiosos del CAS en el surfactante y en otras proteínas son reversibles. Si los efectos son reversibles, se desconoce si los niveles de surfactante y estas proteínas vuelven a los niveles previos al tratamiento o a niveles nuevos aumentados. Actualmente, la evidencia experimental sugiere que la inducción de surfactante en el pulmón fetal puede ser reversible.<sup>9,10</sup> Se ha visto que los porcentajes de transcripción de las proteínas del surfactante se reducen significativamente 4 horas después de la supresión del cortisol, en cultivos de pulmón fetal humano.<sup>10</sup>

---

\* Protocolo de estudio. Junio 2002.

Datos del Centro Coordinador: Universidad de Toronto.

### 1.3. Farmacología

Los CAS de elección son la dexametasona y betametasona. Estos corticosteroides atraviesan enseguida la placenta en sus formas biológicamente activas, son débiles en actividad inmunosupresora, están desprovistos de actividad mineralocorticoide y tienen un tiempo de acción más largo que el cortisol.<sup>11</sup> La biodisponibilidad para el feto de corticosteroides no sintéticos se reduce secundariamente al metabolismo placentario. Las concentraciones de betametasona en vena umbilical son aproximadamente de un 25-30% de las concentraciones venosas maternas.<sup>5</sup> De todos modos, los corticosteroides no permanecen mucho tiempo en la circulación fetal. Cuando en estudio se ensayaron los niveles de betametasona en sangre de cordón, administrados previos al parto, concentración de fármaco fue indetectable a las 40 horas de inyección.

### 1.4. Riesgos y beneficios de tandas simples de CAS

El mayor beneficio de una tanda simple de CAS para fetos con riesgo aumentado de parto pretérmino es una reducción en el SDR. En el meta-análisis más reciente de Cochrane, el odds ratio para un efecto de CAS en el SDR fue de 0,53 (95% IC: 0,44, 0,63). Además se observó que reduce significativamente los riesgos de hemorragia intraventricular (HI), mortalidad neonatal, y la necesidad de la terapia de surfactante. Además se ha observado que los recién nacidos expuestos CAS presentan una mejora en la estabilidad circulatoria, requiriendo cantidades reducidas de oxígeno y soporte ventilatorio.<sup>14</sup>

Hasta el momento, los estudios de seguimiento de recién nacidos que han formado parte de ECRs no han demostrado ningún efecto adverso a largo plazo tras la administración de tandas simples de CAS.<sup>15-17</sup> En uno de estos estudios se hizo un seguimiento a niños hasta los 12 años de edad. No hubo diferencias significativas entre los niños que recibieron una tanda simple de CAS y los que no la recibieron, en lo referente a crecimiento o función pulmonar, neurológica o oftalmológica.<sup>16</sup>

Los efectos adversos potenciales de la madre de una tanda simple de CAS incluyen un aumento en el riesgo de infección como la corioamniolititis y la endometritis. De todos modos, en un meta-análisis de Crowley, la fre-

cuencia de infección maternal fue similar entre las mujeres que recibieron y las que no recibieron CAS. De todos modos, en un estudio pequeño de 42 mujeres, se incrementó el porcentaje de infección maternal entre las mujeres que recibieron CAS con rotura prematura de membranas (PROM >24 horas).<sup>13,18</sup>

A pesar de haberse probado la efectividad de tanda simple de CAS (mayor beneficio que riesgo en aquellas que han sido tratados), no hay seguridad a cerca del tiempo en que el tratamiento continua siendo efectivo si la mujer no ha dado a luz a los 7 o más días de la administración de la dosis inicial. En 1972 en el ensayo de Liggins se publicaron los riesgos de SDR de los recién nacidos tras parto prematuro no planificado, nacidos a los <2 días, 2≤7 días y ≥7 días. No publicaron los efectos de CAS en aquellas que hallan nacidos a los 7-14 días o en otros intervalos de tiempo tras la administración de la dosis inicial. Encontraron que el riesgo de SDR se reducía significativamente tras el tratamiento con CAS (vs. control) en los fetos nacidos entre los 2 y menos de 7 días tras la entrada en el ensayo (3,6% vs. 33,3%, p=0,03), pero el efecto en SDR no era estadísticamente significativo tras el tratamiento con CAS (vs. control) si el feto había nacido a los 7 o más días de la entrada en el ensayo (2,2% vs. 9,4%, p> 0,05).<sup>3</sup> El Grupo Colaborativo en la Terapia Esteroides Antenatal también publicó sus resultados para los recién nacidos de gestaciones únicas. Encontraron que el riesgo de SDR se reducía con CAS (vs. placebo), si el parto tenía lugar entre las 24 horas-7 después de la entrada en el estudio (9,3% vs. 20,1%), y si el parto se producía a los <7 días después de la entrada en el estudio (6,0% vs. 10,5%).<sup>19</sup> La cuestión es si la efectividad del CAS se pierde o se reduce si la mujer no da a luz a los 7 días del tratamiento.

Por este motivo, y debido al riesgo elevado de SDR y otras complicaciones de prematuridad para los fetos nacidos muy prematuramente, algunos clínicos han sugerido que se deben administrar tandas semanales de CAS a mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino y que no han dado a luz a los 7 o más días de la administración de la dosis inicial.<sup>20</sup> En algunos centros médicos esta propuesta se hace de forma rutinaria a pesar de no haberse evaluado las tandas múltiples de CAS en ECRs bien diseñados y que el ratio riesgo-beneficio no se

conoce. En un estudio reciente con obstetras australianos, un 50-85% de los obstetras indicaron que ellos prescribían tandas múltiples de CAS en mujeres que permanecen con riesgo elevado de parto pretérmino.<sup>21</sup> En 1998 en un estudio canadiense, un 69% de los obstetras indicaron que ellos utilizarían más de una tanda de CAS. Algunos dijeron que de forma rutinaria utilizarían hasta 10 tandas (Liu y Ana, no publicado).

A pesar de la teórica posibilidad de que la efectividad de una tanda simple de CAS puede perderse si la mujer no da a luz a los 7 o más días de la dosis inicial, el meta-análisis de Cochrane más reciente muestra una reducción en SDR en esos fetos (N= 265) (odds ratio: 0,41), aunque solo hay una importancia significativa límite (95% IC: 0,18, 0,98), y este odds ratio es de una magnitud similar a la de los fetos nacidos entre las 24 horas y los 7 días de la administración de la dosis inicial (N= 728) (odds ratio: 0,38, 95% IC: 0,25, 0,57). De todos modos, debido a que se incluyeron en este meta-análisis pocas madres/fetos que dieron a luz a los 7 o más días de la dosis inicial, y debido a que el riesgo global de SDR para los recién nacidos posteriormente fue inferior, el intervalo de confianza del 95% sobre la odds ratio es amplio. De esta manera es posible que los efectos beneficiosos de una tanda simple de CAS continúen más allá de los 7 días.

### **1.5. Beneficios y riesgos del uso de múltiples dosis de corticoides prenatal**

Hay insuficiente bibliografía así como ECRs bien diseñados centrados en los beneficios y riesgos del uso de corticoides antenatales (CAS) en gestaciones pretérmino. Los resultados de un ensayo clínico randomizado en 502 mujeres clasificadas en función de haber recibido dosis única o múltiple de corticoides prenatal, no mostraron diferencias en relación al SDR, displasia broncopulmonar, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante o muerte neonatal entre los recién nacidos que habían recibido una única dosis vs. múltiples dosis de corticoides (18,0% vs. 22,5%, p= 0,16). Este ensayo fue cesado precozmente antes de alcanzar el tamaño de la muestra propuesto. A pesar de ello, sobre el subgrupo analizado se halló una disminución de la morbilidad asociada al distrés respiratorio severo entre los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación. En otro

ensayo clínico randomizado (N= 146) que comparaba múltiples dosis de corticoides vs. placebo, encontró que los corticoides reducían el SDR y la muerte con una relación estadísticamente significativa, pero aproximadamente el 50% de los fetos randomizados fueron excluidos del análisis y el efecto obtenido probablemente ya se vió en la primera dosis de corticoides vs. las dosis siguientes. Numerosos estudios retrospectivos sugieren que múltiples dosis de corticoides disminuyen riesgo de SDR y problemas pulmonares comparado con la dosis única.<sup>24-26</sup> Otros análisis retrospectivos muestran un importante descenso en el uso de oxigenoterapia en neonatos que recibieron múltiples dosis de corticoides.<sup>27</sup> Además, un estudio mostró la tendencia hacia una menor incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos expuestos a múltiples dosis de corticoides vs. aquellos expuestos a una dosis.<sup>25</sup> Conocidos los beneficios de dosis únicas de corticoides (por ejemplo: disminución del riesgo de SDR, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal) se cree que múltiples dosis podrían igualmente beneficiar al recién nacido si el embarazo supone un riesgo incrementado de parto pretérmino y ocurre 7 o más días después de la dosis inicial de corticoides. Resultados en animales concuerdan con una hipótesis. Estudios con animales han hallado mejoras progresivas en la función pulmonar postnatal con múltiples vs. únicas dosis de corticoides antenatales.<sup>28,29</sup>

Sin embargo, también hay que referirse a los efectos adversos del uso de múltiples vs. únicas dosis de corticoides. Estudios pequeños en humanos han mostrado un ligero incremento del riesgo de mortalidad neonatal.<sup>25,30,31</sup> dos investigadores han publicado una reducción del peso al nacimiento si aumentamos las dosis de corticoides.<sup>31,32</sup> Un reciente estudio prospectivo publicó un aumento del riesgo de infección neonatal en mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino después de múltiples dosis de corticoides<sup>30</sup> aunque otros no encontraron diferencias ni en el peso ni en el riesgo de infección neonatal.<sup>24,25,28</sup>

Otros efectos adversos publicados incluyen un caso neonatal de síndrome de Cushing después de siete dosis de corticoides, y comportamiento hiperactivo en niños de 3 años.<sup>35,36</sup>

Un estudio con un seguimiento de 3 años en niños que recibieron dosis únicas vs. múltiples

de corticoides, no mostró diferencias en relación al crecimiento o habilidades entre los dos grupos.<sup>32</sup> Otro, que seguía a los niños de 2 a 6 años, no mostró diferencia en relación ni a la tensión arterial ni al crecimiento.<sup>34</sup>

En animales, múltiples dosis de corticoides se han asociado con hipertensión (ratas), aumento de los niveles basales en plasma de corticosterona en adultos (ratas), un descenso del peso al nacimiento (conejos, ratón), un incremento en el retraso de crecimiento intrauterino (conejo y ratón), una alteración en la mielinización y en el retraso de crecimiento el sistema nervioso central (cordero).<sup>37-43</sup> Además, múltiples dosis de corticoides se han asociado a cambios permanentes en la expresión de receptores de glucocorticoides en el hipocampo y el sistema límbico, sugestivos de descenso en el *biofeedback* central de los glucocorticoides (ratas y cerdos guineanos).<sup>43-</sup>

<sup>45</sup> No se han encontrado estudios en humanos relacionando múltiples dosis de corticoides y cambios a largo plazo en el comportamiento, hecho que sí se ha demostrado en el ratón.<sup>46</sup>

Muchos de estos efectos adversos también pueden darse en fetos humanos; es posible que sean dosis dependiente, de modo, que cuanto mayor dosis de corticoides se reciba, mayor el riesgo de presentarlos.

## 1.6. Fundamento de la investigación propuesta

El cociente riesgo-beneficio está bien establecido para dosis únicas de corticoides.<sup>13</sup> Sin embargo, hay evidencia insuficiente acerca de la efectividad del uso de múltiples dosis de corticoides. No hay datos de ensayos clínicos randomizados que muestren los verdaderos beneficios y riesgo de múltiples dosis vs. única dosis de corticoide. A pesar de este hecho, muchos centros prescriben rutinariamente múltiples dosis de corticoides a mujeres con un riesgo incrementado de parto pretérmino y permanecen sin parir al menos 7 días después de la dosis inicial. Muchos centros repiten las dosis a intervalos semanales. Para otros, particularmente aquellos más susceptibles al efecto adverso de los corticoides, tienen una actitud más conservadora y repiten las dosis cada 14 días o en diferentes puntos del embarazo, entre la 26 y 28 semanas.

En cada ensayo clínico randomizado, intervenir supone repetir las dosis de corticoides

en intervalos de 7 días. Al conocer los riesgos potenciales del uso de dosis múltiples de corticoides, el propósito de los estudios es estudiar el efecto de los mismos en intervalos menos frecuentes, esto es, cada 14 días. En nuestro estudio, nosotros incluiremos mujeres con el riesgo más alto para resultados adversos de prematuridad, aquellas de <31 semanas de gestación. Nosotros anticipamos que este estudio complementario a los otros y nos ayudará a contestar preguntas como el modo de actuar en gestantes que aún no han parido y aún tienen riesgo incrementado de parir tras múltiples dosis de corticoides.

## 2. Protocolo

### 2.1. Preguntas de la investigación

#### *Primera pregunta:*

En mujeres entre la 25,0 a las 32,6 semanas de gestación, que tienen un riesgo aumentado de parto pretérmino 14-21 días después de una única dosis de corticoides, ¿son efectivas múltiples dosis de corticoides cada 14 días hasta 33,6 semanas para reducir el riesgo de mortalidad perinatal o neonatal o la morbilidad neonatal, comparada con el placebo? [(ver criterios de inclusión (2.3), ver resultados primarios (2.8.1)]

#### *Segunda pregunta:*

Para mujeres entre la 25,0 a la 32,6 semanas de gestación, que tienen un riesgo incrementado de parto pretérmino 14-21 días después de una única dosis de corticoides, múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de perjuicio neurológico de niños de 18-24 meses de edad (corregida por edad gestacional al nacimiento), comparado con el placebo? [(ver resultados secundarios (2.8.2)]

#### *Otras preguntas adicionales:*

Para mujeres de entre 25,0 y 32,6 semanas de gestación, que tienen un riesgo aumentado de parto pretérmino 14-21 días después de una única dosis de corticoides:

1. Asociando múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿existe un riesgo aumentado de mortalidad perinatal o neonatal o morbilidad

neonatal, comparada con el placebo?

2. Asociando múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿presentan mayor o menor a) peso al nacer, b) longitud al nacer, c) circunferencia craneal al nacer, d) tiempo de estancia media en unidad de cuidados intensivos neonatales, e) número de días de ventilación asistida, f) presencia de ductos arteriosos requiriendo tratamiento farmacológico o cirugía, comparado con el placebo?
3. Múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de: a) infección neonatal, y b) retinopatía por prematuridad, comparado con placebo?
4. Múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de: a) corioamnionitis y, b) infección materna anteparto o postparto (neumonía, endometritis, infección de tejidos blandos, sepsis, pielonefritis) comparado con el placebo?
5. Múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de depresión postparto (determinada según la escala de depresión postnatal de Edimburgo), y valorada según un cuestionario administrado a los 3 meses postparto, en comparación con el placebo?
6. Múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿aumentan los efectos secundarios maternos (cefalea, acné, exceso de vello, sudoración, estrías, dificultad en la conciliación del sueño, debilidad muscular, aumento del apetito, bruxismo, problemas de memoria, cara de luna llena, cambios en el humor) comparado con el placebo?
7. Múltiples dosis de corticoides, cada 14 días hasta 33,6 semanas, ¿se han asociado a mayor o menor peso, altura, circunferencia craneal, presión arterial, comparado con placebo?

## 2.2. Diseño de estudio

El estudio, es multicéntrico, a doble ciego, ensayo clínico randomizado, con estratificación pronóstica para edad gestacional (25,0-27,6 semanas; 28,0-32,6 semanas). La randomización se controlará centralmente utilizando

un servicio computarizado telefónico. Voluntariamente las mujeres se randomizarán desde su centro en grupos en función de la edad gestacional y recibirán dosis adicionales de corticoides o placebos, utilizando paquetes de 4. El ensayo clínico a doble ciego es el mejor estudio diseñado para evitar la selección y valorar los resultados minimizando los posibles sesgos.<sup>47</sup>

## 2.3. Criterios de selección de los participantes

La población diana son mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino, entre la 25,0 y 32,6 semanas de gestación, que hayan recibido una dosis de corticoides, hace 14-21 días. Las mujeres no serán incluidas hasta que no alcancen las 25,0 semanas de gestación, así como no se dará dosis iniciales de corticoides antes de las 23,0 semanas. Las mujeres que reciban dosis iniciales de corticoides antes de 23,0 semanas no serán incluidas.

### *Criterios de inclusión:*

1. Mujeres que previamente hayan recibido una tanda completa de corticoides, 14-21 días antes y continúen teniendo un riesgo aumentado de parto pretérmino.
2. Edades gestacionales mayores o iguales a 25,0 semanas y menores o iguales a 32,6 semanas (la edad gestacional será determinada por el clínico en función de la historia menstrual y la ecografía de 1<sup>er</sup> trimestre si es posible)
3. Mujeres que hayan recibido una tanda completa de corticoides (por ejemplo: 2 dosis de betametasona intramuscular, 12 mg/dosis, en intervalos de 12 o 24 horas; 4 dosis de betametasona 6 mg/dosis dada en intervalos de 12 horas; 4 dosis de dexametasona intramuscular, 5-6 mg/dosis, dada en intervalos de 12 horas; 2 dosis de dexametasona, 12 mg/dosis, dada en intervalos de 12 horas)
4. Mujeres con un riesgo aumentado de parto pretérmino y que cumplan uno de los siguientes requisitos: contracciones uterinas ya en la semana previa, longitud cervical acortada o dilatación cervical, rotura prematura de membranas, sangrado anteparto secundario a la separación de la placenta o placenta previa, una historia de partos pretérmino, em-

barazo múltiple, hipertensión materna o otras situaciones médicas que requieran adelantar el parto.

#### *Criterios de exclusión:*

1. Mujeres que requieran dosis crónicas de corticoides secundarias a situaciones médicas concretas (por ejemplo: Lupus eritematoso sistémico, hiperplasia adrenal congénita, asma severo).
2. Mujeres con contraindicación a los corticoides
3. Mujeres con evidencia clínica de corioamnionitis (temperatura  $\geq 38^{\circ}$  C).
4. Malformación congénita letal conocida (por ejemplo: anencefalia)
5. Participación previa en estudio de corticoides utilizados prenatalmente (MCAS).

La rotura prematura de membranas no es un criterio de exclusión, porque no hay evidencia de que los beneficios de dosis múltiples de corticoides, no se puedan aplicar a mujeres con rotura prematura de membranas, porque no hay evidencia cierta de que supongan un riesgo aumentado de infección materna o fetal.<sup>48</sup>

#### **2.4. Criterio de selección de los centros**

Los hospitales serán invitados a participar en el estudio si pueden realizar un seguimiento de >80% del desarrollo neurológico entre los 18-24 meses de edad.

#### **2.5. Randomización**

##### *2.5.1. Previo a la randomización*

Durante las 24 horas previas a la inclusión en el estudio, las gestantes serán sometidas a un NST o un perfil biofísico para descartar compromiso fetal, y se determinará su temperatura para descartar evidencia clínica de corioamnionitis. Se practicará una ecografía obstétrica en las 2-3 semanas previas a la randomización para determinar el número de fetos, el peso estimado del feto o fetos, la presencia de alguna anomalía congénita fetal, letal o no, la presencia de anomalías placentarias y un adecuado índice de líquido amniótico. Cuando estas mujeres fueran identificadas como pacientes de riesgo elevado para parto pretérmino y se inicie la administración de múltiples tandas de corticoides antenatales, serán informadas sobre el MACS en el caso de que el parto no se produzca en los siguientes 14 días y continúen presentando

alto riesgo de parto pretérmino. Se administrará un folleto informativo, destacando los posibles riesgos y beneficios de las tandas adicionales de corticoides prenatales y de los detalles del MACAS. Las mujeres que cumplan criterios de inclusión serán invitados a participar en el estudio. Las pacientes que acepten deberán firmar un documento de consentimiento informado, y se recogerán algunos datos básicos previos a la randomización.

##### *2.5.2 Randomización*

Las pacientes serán randomizadas utilizando el servicio central de randomización telefónica de la University of Toronto Maternal, Infant and Reproductive Health Research Unit (MIRU). Utilizando la almohadilla del telado telefónico, la selección e información básica de la paciente serán grabadas durante la llamada telefónica. A continuación se le asignará un número de tratamiento. Dicho número se corresponderá con una caja de tratamiento en el centro, que contendrá viales de betametasona o el correspondiente placebo. Ambos viales serán de similar apariencia.

#### **2.6. Manejo**

##### *2.6.1. Grupo tratamiento corticoideo*

Las pacientes asignadas a tratamiento corticoideo (ACS), recibirán una tanda de ACS, que consistirá en dos dosis de 12 mg de betametasona de cada una, administradas por vía intramuscular con un intervalo entre ambas de 24 hs. La fórmula de la betametasona serán una combinación de betametasona fosfato y acetato, y será suministrada por Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey, USA. A continuación si la paciente continúa presentando elevado riesgo de parto pretérmino, continuará recibiendo una tanda de corticoides cada 14 días hasta las 33,6 semanas de gestación. Sin embargo, si una paciente presenta rotura prematura de membranas debería considerarse suspender la medicación antes, como a las 32,6 semanas. Todas las pacientes y sus cuidadores desconocerán el tratamiento que se les está administrando.

##### *2.6.2. Grupo placebo*

Las pacientes asignadas al grupo placebo, recibirán una tanda del mismo, que consistirá en dos dosis de placebo de similar apariencia, administradas por vía intramuscular en un in-

tervalo de 24 hs. El placebo consistirá en una dilución de concentrado de monoesterato de aluminio. Esta sustancia es utilizada frecuentemente como excipiente en múltiples preparados farmacéuticos y es considerada inerte. El placebo será suministrado por Eminent Services Corporation, Gaithersburg, Maryland, USA.

A continuación, si la paciente continúa presentando alto riesgo de parto pretérmino recibirá múltiples dosis de placebo; 1 cada 14 días hasta las 33,6 de gestación. Sin embargo, si una paciente presenta rotura prematura de membranas, debería considerarse suspender la medicación antes, como a las 32,6 semanas. Todas las pacientes y sus cuidadores desconocerán el tratamiento que se les está administrando.

### *2.6.3. Ambos grupos*

Se recomendará a los diversos centros tratar a las mujeres con antibióticos si estas desarrollan signos clínicos de corioamnionitis, o si presentan una amenaza de parto pretérmino y son portadoras del estreptococo del grupo B o éste es desconocido. Dada la existencia de evidencias que sugieren una asociación entre la displasia bronco-pulmonar y un desarrollo neurológico deficiente con el uso de corticoides postnatales, se recomendará a los diversos centros no utilizarlos. En caso contrario, la cantidad y duración del uso de corticoides postnatales deberá ser comunicado.

A los recién nacidos con un peso inferior a 1.500 g se les deberán practicar como mínimo dos ecografías craneales para estudiar la aparición de una hemorragia intraventricular o una leucomalacia periventricular. Nosotros recomendamos practicar la primera ecografía en la primera semana de vida y la segunda entre la segunda y la cuarta semanas de vida. También se recomendará la práctica de exámenes oftalmológicos para descartar una retinopatía del prematuro.

Todos los demás aspectos del cuidado y tratamiento de las pacientes y sus hijos serán decididos por los médicos que las traten siguiendo los protocolos de sus respectivos hospitales. Se recogerán todos los datos acerca de otros tratamientos que reciba la madre antes del parto y/o después el neonato, como surfactante, antibióticos o indometacina.

A todas las pacientes se les pedirá que rellenen un cuestionario durante los tres meses

posteriores al parto para informar sobre la incidencia de depresión postparto u otros efectos secundarios maternos.

Todos los neonatos serán seguidos hasta los 18-24 meses de edad (corregida por la edad gestacional al nacimiento) y se estudiará su comportamiento y su desarrollo neurológico. El seguimiento incluirá una historia sobre sus enfermedades (incluyendo el episodio, el tratamiento utilizando y la recuperación), una historia de su desarrollo psicomotor, y un examen neurológico estandarizado para descartar una parálisis cerebral. Estos exámenes serán llevados a cabo por neonatólogos, pediatras generales y pediatras expertos en desarrollo neurológico o enfermeras especializadas, todos ellos con experiencia en programas de seguimiento del desarrollo en evaluación psicomotora y en la detección de discapacidades. Si es posible, todos los niños serán evaluados utilizando la revisada Escala de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID-II) para determinar el nivel de desarrollo físico y mental (Mental Developmental Index [MDI] y Physical Developmental Index [PDI]). La BSID-II está bien estandarizada y ha demostrado validez y fiabilidad. Si el uso del BSID-II no es posible, se aceptarán los resultados de otros métodos estandarizados.

## **2.7. Resultados**

### *2.7.1. Resultados principales, mortalidad neonatal o perinatal o morbilidad neonatal significativa*

La mortalidad neonatal o perinatal es definida como la muerte antenatal o la postnatal durante los primeros 28 días de vida o antes del alta hospitalaria si esta es posterior.

Morbilidad neonatal significativa es definida como uno o más de los siguientes:

1. Síndrome del Distres Respiratorio definido como una necesidad de ventilación asistida y suplemento de oxígeno las primeras 24 hs de vida.
2. Displasia broncopulmonar (BPD); definida como requerimiento de oxigenoterapia a una edad gestacional postnatal de 36 semanas completas y una radiografía compatible con BPD.
3. Hemorragia intraventricular grado III o IV, diagnosticada mediante ecografía craneal, utilizando la clasificación de Papile et al., o en la necropsia.

4. Quistes periventriculares (definidos como cambios quísticos periventriculares en la sustancia blanca, excluyendo quistes de plexos coroideos y subependimales), diagnosticados por ecografía o en la necropsia.
5. Enterocolitis necrotizante (definida como perforación intestinal, neumatosis intestinal o aire en la vena porta), diagnosticada por técnicas radiológicas, cirugía o necropsia.

#### *2.7.2. Resultados secundarios; muerte o déficit neurológico a los 18-24 meses de vida (corregido por la edad gestacional al nacimiento)*

La muerte o el déficit neurológico a los 18-24 meses de vida (ajustado para la edad gestacional) es definido como uno o más de los siguientes:

1. Muerte.
2. Parálisis cerebral.
3. BDSI-II (MDI) <70 (lo que significa más de dos desviaciones estándar por debajo de la normalidad, o el equivalente en otro test estandarizado).

#### *2.7.3. Resultados neonatales adicionales*

1. Peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento.
2. Infección neonatal (Signos clínicos de infección y uno o más de los siguientes; un cultivo positivo de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), o de tejido pulmonar en la necropsia; una tinción de Gram positiva en LCR, una radiografía de tórax compatible con neumonía; o un diagnóstico histológico de neumonía en la necropsia).
3. Retinopatía del prematuro, diagnosticada en uno o ambos ojos.
4. Largo tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales y la duración de ventilación e intubación.
5. Ductus arterioso persistente que requiera tratamiento farmacológico o quirúrgico.

#### *2.7.4. Resultados adicionales a los 18-24 meses (corregidos por la edad gestacional al nacimiento)*

1. Problemas emocionales o de comportamiento.
2. Altura, peso y perímetro cefálico.
3. Presión arterial.

#### *2.7.5. Resultados maternos adicionales*

1. Corioamnionitis clínica (definida como temperatura materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  previa al parto y uno o más de los siguientes: taquicardia materna  $\geq 120$  lpm, recuento de leucocitos en sangre periférica  $\geq 20.000/\text{mm}^3$ , taquicardia fetal  $>160$  lpm, hipersensibilidad uterina o líquido amniótico maloliente).
2. Infección materna (definida como una o más de las siguientes: endometritis [fiebre materna postparto  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y dolor a la movilización uterina sin otro foco de infección], neumonía [fiebre materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y signos de neumonía en la radiografía de tórax], infección o dehiscencia de la herida, pielonefritis [fiebre materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , urocultivo positivo, y dolor en el ángulo costo-vertebral], o sepsis [temperatura materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y hemocultivo positivo]).
3. Depresión postparto definida como una puntuación superior a 12 en la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo a los tres meses postparto.
4. Efectos secundarios maternos (cefalea, facies de luna llena, acné, crecimiento excesivo del vello, sudoración, estrías, insomnio, debilidad muscular, aumento del apetito, contusiones, problemas de memoria, cambios de humor).

## **2.8. Principios metodológicos**

### *2.8.1. Cumplimiento*

A las mujeres incluidas en el estudio se les dará un folleto de instrucciones que deberán llevar siempre. El folleto contendrá los detalles del protocolo de estudio, su número en el estudio, las dosis y fechas de fármaco recibidas y el momento en que debe recibir la siguiente dosis. Si la paciente es dada de alta del hospital, se le darán los fármacos sobrantes para que los lleve a su médico de referencia. Si una paciente es dada de alta de un hospital de referencia, el consentimiento con el protocolo puede ser asegurado.

Los médicos de referencia en cada centro serán informados del estudio, de manera general y más específicamente antes de que una de sus pacientes sea randomizada. Los paquetes del estudio serán devueltos al centro de referencia cuando la paciente alcance las 34,0 semanas de gestación, para comprobar el uso de la medicación. El coordinador del estudio en

cada centro se mantendrá en contacto con cada paciente y hará un seguimiento semanal de cada una de ellas para asegurarse de que reciben el fármaco del Studio, o de que existe una razón justificada por la que el fármaco no es administrado. Los datos del seguimiento del tratamiento serán enviados regularmente al Centro de Datos donde el seguimiento es comprobado.

#### *2.8.2. Contaminación*

Es improbable que exista contaminación porque médicos y participantes serán ciegos al grupo que se les ha ubicado. Para minimizar el riesgo de que a pacientes incluidas en el protocolo se les administre corticoides fuera del estudio, se les dará un folleto informativo que deberán llevar siempre y que las identificará como pertenecientes al estudio MACS. Una copia de esta información será enviada a su médico de referencia o al que en ese momento esté llevando a la paciente.

#### *2.8.3. Co-intervención*

Información al respecto de co-intervenciones será recogida en la hoja de recogida de datos. Co-intervenciones incluyen antibióticos maternos, tocolíticos, y tratamientos neonatales como surfactante, antibióticos, corticoides y indometacina. Se estima que las co-intervenciones serán similares en ambos grupos dado que médicos y pacientes desconocen el grupo en el cual han sido ubicados, a menos que los medicamentos usados sean el resultado de el efecto de tandas múltiples de corticoides en la madre o el niño.

#### *2.8.4. Ciego*

En la medida de lo posible, médicos y pacientes serán ciegos respecto al grupo en que han sido ubicados hasta los 18 o 24 meses de vida (corregida por edad gestacional al nacimiento). Sin embargo, sabemos que los corticoides pueden causar hiperglicemia materna, que puede orientar sobre el grupo ubicado, particularmente si la paciente tiene diabetes.

Se aconseja a los centros considerar como si todas las pacientes estuvieran recibiendo corticoides, valorar los efectos secundarios y monitorizar la paciente convenientemente. Si los efectos adversos son tan importantes que los corticoides se contraindican, se interrumpirá la administración del medicamento inde-

pendientemente del grupo en el que se haya ubicado a la paciente. Por lo tanto, se mantendrá la situación de enmascaramiento en esta situación. Si surge una complicación, en la que el manejo subsiguiente es dependiente de saber qué medicamento se le ha administrado, se permitirá conocer la composición del preparado. El Coordinador del Proyecto en el Centro de Datos, será localizable por busca 24 h al día, 7 días a la semana para proporcionar estos datos si es necesario.

#### *2.8.5. Pacientes no randomizados*

No hay razón para creer que el efecto de las múltiples tandas de corticoides serán diferentes en las pacientes randomizadas respecto a las no randomizadas, y no creemos que esté justificado el coste extra que supone los datos generales y de resultados neonatales de las pacientes no randomizadas.

#### *2.8.6. Seguimiento incompleto*

Después de la randomización, hay dos ocasiones en que las pacientes incluidas pueden ser perdidas en el seguimiento.

La primera vez es después de que la condición de alto riesgo mejora y la mujer es referida a su médico de referencia para continuar su control. Si esto ocurre, se pedirá a los centros que tengan un sistema para seguir a estas pacientes hasta el parto para estar seguros que el fármaco-estudio se le ha administrado o no según el caso y que los datos son recogidos a su debido tiempo. Las participantes en este estudio pueden también perderse en el seguimiento a los 18-24 meses de vida. Es por ello que los centros participantes serán sólo elegidos si tienen experiencia en el seguimiento, de modo que puedan aportar un seguimiento en el 80% de las pacientes randomizadas y así las pérdidas de seguimiento no sean un problema.

Pediremos a los centros que obtengan alternativas de contacto (direcciones de la abuela materna, de un amigo/a, del médico de referencia...) para facilitar el seguimiento de las participantes aunque ellas cambien de domicilio. Se proveerá a los centros con recordatorio trimestrales, incluyendo una felicitación de primer cumpleaños, para enviar a las participantes y para que ellas contacten con el centro si se mudan o cambian de número de teléfono o para otros datos de contacto.

## 2.9. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra ha sido calculado sobre 1.900 mujeres (980/grupo). Un tamaño de muestra de 1.900 mujeres tendrá el 80% de posibilidades de alcanzar diferencias estadísticamente significativas si las tandas múltiples reducen el riesgo de DS de distrés respiratorio de un 12% a un 8% (1-tail error alta de 0,025).

Para calcular el tamaño de la muestra hemos asumido lo siguiente:

1. El porcentaje del DS de distrés respiratorio es una medida derivada que estima razonablemente el porcentaje de mortalidad perineal o neonatal o morbilidad neonatal severa en este estudio.
2. Un test de 1-tail es apropiado dado que la cuestión principal de la investigación es unidireccional, es decir, ¿las tandas múltiples de corticoides llevan a una reducción de la mortalidad perinatal o neonatal o de morbilidad severa neonatal? Es más, las implicaciones, a nivel de política sanitaria si se demuestra que: 1) los corticoides son tienen beneficio, o 2) los corticoides tienen un perjuicio, son las mismas, es decir: los corticoides, no deben ser usados.  
Consecuentemente, el error tipo I no necesita ser usado para limitar la probabilidad de un efecto perjudicial si, en verdad, no hay un beneficio.
3. El porcentaje de SD de distrés respiratorio es aproximadamente 12% en niños en el grupo placebo. Esta presunción está basada en la información que aportó el trabajo de Ballard<sup>56</sup> en el cual, las mujeres con riesgo de parto pretérmino fueron incluidas antes de las 30 semanas para recibir TRH+ corticoides versus placebo+ corticoides (1 tanda). Para los niños en el grupo placebo que nacieron más de 10 días después de haber entrado en el estudio, el porcentaje de SD de distrés respiratorio fue del 19%. Dado que en nuestro trabajo estamos incluyendo mujeres antes de las 31 semanas de gestación, que habrán recibido la primera tanda de corticoides 14 días antes, hemos estimado el riesgo de RDS de un 12% en el grupo placebo.
4. El porcentaje de parálisis cerebral (PC) en los grupos de seguimiento de recién nacidos de bajo peso (< 1.250 g) en el

Hospital for Sick Children y en la MacMaster University es aproximadamente de un 10%. Asumiendo que la mitad de los niños de esta cohorte nacerán casi a término, el porcentaje de PC será cercana al 5%. Asumiendo que la PC es el déficit neurológico más frecuente en estos niños, un tamaño de muestra de 1.900 tendrá más del 90% de potencia para detectar un incremento en la incidencia de déficit neurológico de un 5% a un 9% (2-tail error alfa de 0,05) si este efecto existe.

## 2.10. Análisis

### 2.10.1. Análisis intermedio

Después de que se hayan recibido los datos completos de las primeras 800 pacientes, se realizará un análisis de los datos. Este análisis incluirá variables generales importantes y un análisis del objetivo principal. Los datos de cada grupo serán presentados teniendo en cuenta que serán evaluados de acuerdo con el "intention-to-treat" y considerando que el grupo al cual han sido ubicados es ciego. Los resultados de este análisis serán presentados a un Comité de Seguimiento de Seguridad para que aconseje sobre si el estudio debe ser interrumpido antes de lo previsto. La decisión de interrumpir el estudio se basará en el hallazgo de un mayor porcentaje del resultado principal en el grupo de corticoides versus el grupo placebo ( $p < 0,002$ , 1-tail). Se utilizarán una prueba de una cola dado que intentamos interrumpir el estudio prematuramente sólo si podemos concluir que los corticoides son perjudiciales. Si no es así, el estudio continuará hasta que el tamaño de la muestra total sea conseguido. El estudio no se interrumpirá si las tandas múltiples de corticoides parecen ser beneficiosas, dado que la información correspondiente a los 18 y 24 meses como resultados secundarios no habrán sido recogidos aún.

### 2.10.2. Análisis final

El análisis final de los resultados estará basado en el "intention-to-treat", lo cual incluirá todos los pacientes randomizados. Se calcularán estadísticos descriptivos para comprobar la igualdad o desigualdad entre los grupos de estudio respecto a datos demográficos, de pronóstico y otra información general.

Se utilizarán una regresión logística para calcular la *odds ratios* ajustadas y el intervalo de confianza del 95% para la comparación de los dos grupos de estudio con respecto al resultado principal, la mortalidad perinatal o neonatal o morbilidad neonatal significativa y el resultado secundario, muerte o afectación neurológica a los 18 y 24 meses de vida, controlando para posibles factores pronósticos (edad gestacional en el momento de entrar en el estudio, gestacional únicas o múltiples, ruptura de membranas...). Se usarán modelos de efecto randomizados para determinar si el efecto del tratamiento varía entre centros. El nivel de significancia estadística para el análisis de los resultados principal y secundarios será de  $p < 0,05$ . Los porcentajes en los resultados representarán la proporción de niños afectados. Sin embargo, dado que los resultados entre niños de gestaciones múltiples están correlacionados, el análisis estadístico estará basado en la gestación como unidad de análisis. Por lo tanto, si algún niño en una gestación múltiple tiene el resultado, entonces la gestación tendrá el resultado. Además, las diferencias en el porcentaje se usarán para determinar la necesidad de tratamiento.

La regresión logística también será usada para calcular la *odds ratio* ajustada y el intervalo de confianza del 95% para la comparación entre los dos grupos de estudio con respecto a otros resultados binarios neonatales y maternos. El análisis de la covarianza se usará para comparar las variables continuas de los grupos, controladas para características demográficas y pronósticas. El nivel de significancia para esos análisis secundarios será del  $p < 0,01$ . Las variables continuas que no muestran una distribución normal, serán transformadas apropiadamente (lo más probables es una transformación logarítmica o de raíces cuadradas) previamente al análisis.

### 2.10.3. Análisis económico

La hipótesis clínica es que las tandas múltiples de corticoides son más efectivas y más baratas que el placebo. Por lo tanto, la hipótesis económica es que las tandas múltiples de corticoides son más baratas que el placebo. El análisis económico incluirá el determinar los recursos consumidos y los precios de estos recursos. Los recursos consumidos en cada intervención en el estudio se recogerán en los

cuestionarios clínicos de cada caso.

La estimación de las unidades de precio en este estudio se obtendrán de una muestra de seis hospitales canadienses participantes. Los hospitales se escogerán siguiendo los siguientes criterios: a) hospitales con datos de los costes establecidos disponibles, b) hospitales representativos en varias localidades canadienses, c) centros grandes y pequeños. Para cada hospital, desarrollaremos un modelo de costes basado en datos disponibles en el mismo hospital. La estimación de las unidades de precio se combinarán con las fuentes de información de todos los participantes en el estudio.

### 2.11. Ética

Cuando una mujer es identificada como de riesgo para parto pretérmino y se le administra su primera tanda de corticoides, será informada del estudio MACS por si aún está gestante a los 14-21 días y continúa en riesgo de parto pretérmino. Se le dará una hoja informativa en el que se resalten los posibles beneficios y riesgos de tandas adicionales de corticoides y otros detalles del MACS. Las mujeres que puedan ser incluidas serán invitadas a participar. Las mujeres que estén de acuerdo en participar, firmarán el consentimiento informado previamente a la randomización. Se le asegurará que como participante puede abandonar el estudio en cualquier momento y que su cuidado no se verá perjudicado si decide no participar.

### 2.12. Viabilidad

Estimamos que aproximadamente el 0,8% de todos los nacimientos de los centros participantes estarán en riesgo de parto pretérmino antes de la semana 31,0 de gestación y aceptarán en participar. Esta estimación está basada en la capacidad de reclutamiento referida en el Studio Knight de TRH en el Nacional Women's Hospital de Auckland, Nueva Zelanda<sup>62</sup> donde aproximadamente un 1,1% de todos los nacimientos estuvieron en riesgo de parto prematuro antes de la semana 33 y consintieron ser incluidas en el estudio. Estimamos que el 40% de estas mujeres estarán todavía en gestación 14 días después, y por lo tanto serán tributarias de ser incluidas en el estudio. Esta estimación está basada en el estudio de Ballard<sup>61</sup> en el cual el 50% de las mujeres incluidas antes de las 30 semanas de gestación no

habían parido después de 10 días de la inclusión en el estudio. Por lo tanto, esperamos reclutar para el estudio el 0,32% ( $0,8\% \times 0,4=0,32\%$ ) de las mujeres de los centros participantes. Si durante los primeros 6 meses de estudio, el porcentaje de reclutamiento es de una media del 0,25%; y después del 0,32%, necesitaremos centros en (¿falta texto o está mal redactado?) con un total de aproximadamente 190.000 partos para poder reclutar 1.900 mujeres en 3,3 años.

### **2.13. Relevancia**

Hoy en día en Canadá, aproximadamente un 7% de niños son nacidos pretérmino.<sup>2</sup> Es bien sabido que estos niños acumulan una cantidad desproporcionada de la mortalidad y morbilidad neonatal.<sup>1</sup> Aproximadamente la mitad de estos niños son expuestos a tandas múltiples

de corticoides a pesar de que el beneficio-riesgo de esta práctica no ha sido establecida. En este estudio, si las tandas múltiples de corticoides aparecen como beneficiosas, conllevarán una disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal y ahorrará costes. Si no hay diferencia entre una tanda única de corticoides o tandas múltiples, no deberán administrarse las tandas múltiples y también esto ahorrará costes. Finalmente, si las tandas múltiples resultan ser perjudiciales, entonces tendremos que cambiar los patrones actuales de tratamiento y esto beneficiará niños y conducirá también en último término a un ahorro de costes. Un estudio controlado, randomizado bien diseñado y con una muestra apropiada es necesario para determinar la efectividad de este importante tratamiento antenatal.

# RIESGOS PARA DEFECTOS CONGÉNITOS EN LOS EXTREMOS DE LA EDAD REPRODUCTIVA

Dra. Mónica Rittler\*

## 1. Edad materna avanzada y síndrome de Down

Clásicamente, la edad reproductiva extrema se ha identificado con la edad materna avanzada y entonces no puede dejar de mencionarse el Síndrome de Down (SD).

Se lo conoce desde hace 150 años y es el paradigma de las trisomías libres. A pesar de que se conoce su asociación con la edad materna desde hace 60 años, el mecanismo mediante el cual la edad materna actúa sobre la disyunción cromosómica permanece desconocido hasta hoy.

Al respecto se han mencionado diversas hipótesis: mayor sobrevivencia de embriones aneuploides a mayor edad materna (Aymé y Lippman-Hand, 1982), disminución del pool de gametas euploides a mayor edad materna (Zheng y Byers, 1992), mayor susceptibilidad a la edad materna de ciertas configuraciones quiasmáticas (Lamb y col., 1996) y más recientemente la relación entre síndrome de Down y metabolismo del ácido fólico (Barkai y col., 2003).

Mientras que las tres primeras fueron sucesivamente descartadas, la cuarta aún está en discusión.

En 1998, Jacob y col. observaron, primero en mujeres postmenopáusicas y luego en madres de niños con síndrome de Down, cierto trastorno en el metabolismo del ácido fólico. Con una moderada depleción de folato estas mujeres presentaban mayores niveles de homocisteína y una reducción en la metilación del DNA, alteración que se asocia a inestabilidad cromosómica, segregación alterada de los cromosomas y las consiguientes aneuploidías.

Después de esta observación, se publicó una serie de trabajos sobre la relación entre ácido fólico y Down (James y col., 1999; Petersen y col., 2001; O'Leary y col., 2002).

Al comparar la frecuencia de los genotipos mutantes de las enzimas metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y metileno sintasa reductasa (MTRR) entre madres de niños con Down y madres de controles, Hobbs y col. (2000) observaron una frecuencia significativamente mayor en las primeras madres que en las segundas (*Tabla 1*).

**Tabla 1.** Genotipos de MTHFR y MTRR en madres de niños con síndrome de Down y controles.

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS EN MADRES							
ENZIMA	ALELO	CASOS		CONTROLES		X <sup>2</sup>	P
		n	%	n	%		
MTHFR	C	186	0.59	193	0.69	6.02	0.01
	T	128	0.41	87	0.31		
MTRR	A	116	0.40	146	0.53	8.95	0.003
	G	174	0.60	132	0.47		

Hobbs et al., 2000.

\* Sección Genética. Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

Dada la conocida asociación entre ácido fólico y los defectos del tubo neural (DTN), este hallazgo podría significar un nexo entre éstos y el síndrome de Down (Barkai y col, 2003), indicando específicamente que en familias con antecedentes de síndrome de Down habría un exceso de casos con DTN y viceversa. Con material del ECLAMC Amorim y col. (2004) analizaron esta hipótesis pero los valores observados no diferían de los esperados (Tabla 2) y este aspecto aún continúa sin resolverse.

Independientemente del mecanismo responsable de la anomalía cromosómica, en nuestro medio, el 50% de los niños con síndrome de Down nace de madres añosas y esta observación enfatiza el concepto de prevención primaria basada en la reducción de la edad materna. Fácil resulta deducir que reduciendo la edad materna a niveles más adecuados, la incidencia poblacional de síndrome de Down disminuiría en un 50%.

## 2. Edad paterna avanzada y mutaciones dominantes

La asociación entre edad paterna avanzada y mutaciones autosómicas dominantes ya fue observada a comienzos del siglo XX cuando, en 1912, Weinberg observó que niños con acondroplasia eran más frecuentemente los menores de la hermandad. La relación entre frecuencia de mutacio-

nes espermáticas y edad paterna fue demostrada por Penrose en 1955 y numerosos trabajos posteriores confirmaron esta observación (Jones y col., 1975) (Tabla 3).

Con material del ECLAMC, Orioli y col. (1995) analizaron la relación entre la edad paterna y la incidencia de tres displasias esqueléticas autosómicas dominantes. Observaron un marcado aumento de la incidencia, especialmente para acondroplasia, a mayor edad paterna, con una inflexión de la curva en alrededor de los 35-40 años (Gráfico 1).

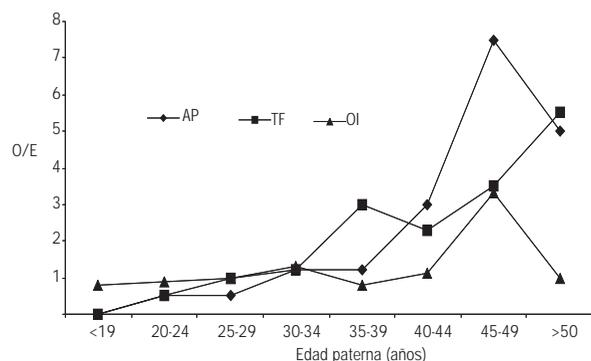
La hipótesis clásicamente aceptada explicando la relación entre edad paterna y mutaciones dominantes era la continua renovación celular en la espermatogénesis. La consiguiente continua replicación de ADN predispondría a esta línea germinal a una mayor frecuencia de mutaciones frescas.

Recientemente, Tiemann-Boege y col. (2002) mostraron que el incremento en la frecuencia de mutaciones espermáticas por edad paterna, no lograba explicar en su totalidad el aumento mucho

**Tabla 2.** ¿Existe un nexo entre defectos del tubo neural y síndrome de Down?

Casos	antecedente familiar	obs (%)	esp (%) (IC 95%)
DOWN	DTN	5	5.1 (0-11)
DTN	DOWN	12	17.1 (8-27)

**Gráfico 1.** Edad paterna e incidencia de acondroplasia (AP), displasia tanatofórica (TF) y osteogenesis imperfecta (OI).



**Tabla 3.** Edades parentales en algunas patologías autosómicas dominantes (%).

Entidad	CASOS			CONTROLES		
	Padre	Madre	Dif.	Padre	Madre	Dif.
Acondroplasia	38.7	32.1	6.6	33.3	28.6	4.7
Apert	36.9	31.8	5.1	31.0	28.0	3.0
Marfan	36.6	29.3	7.3	29.9	26.5	3.3

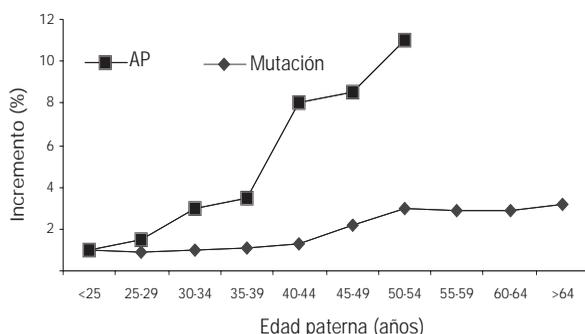
Vogel, 1990.

mayor de la incidencia de diversas patologías autosómicas dominantes (*Gráfico 2*).

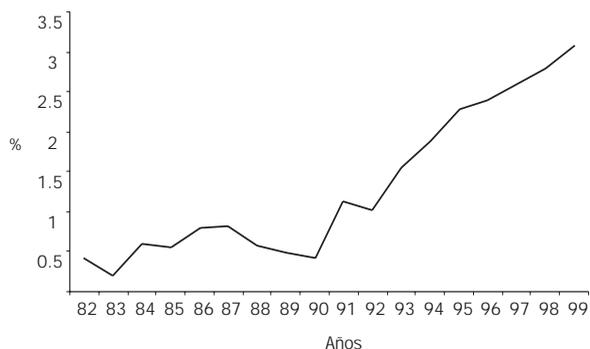
Esto sugiere que, además de la edad paterna, habría otros factores involucrados, por ejemplo, a) que el espermatozoides mutante tuviera una ventaja selectiva sobre el espermatozoides normal, contradiciendo teorías clásicamente aceptadas; b) la existencia de lesiones premutagénicas no detectables por los métodos habituales de PCR, con lo cual la frecuencia mutacional real sería mayor que la observada; c) la existencia de propiedades mutacionales diferentes en padres de hijos afectados que en padres de la misma edad pero sin hijos afectados; d) una eventual contribución de la edad materna, por ejemplo, favoreciendo selectivamente la implantación de embriones mutantes (Crow, 2003); e) la contribución de alteraciones epigenéticas adicionales, relacionadas a la edad paterna, como ha podido demostrarse en ratones con alteraciones estructurales del ADN relacionadas a la edad (Oakes y col., 2003).

El riesgo para un hombre de más de 35-40 años

**Gráfico 2.** Edad paterna, frecuencia mutacional en espermatozoides e incidencia de acondroplasia (AP).



**Gráfico 3.** Gastrosquisis: Tendencia secular (ECLAMC 1967-1999).



de tener un hijo con alguna patología autosómica dominante es de entre un 0.3 y un 0.5% (Friedman, 1981). Este valor, similar al de una mujer de la misma edad para síndrome de Down, se basa en el elevado número de patologías potencialmente involucradas.

### 3. Gastrosquisis en hijos de madres adolescentes

El término gastrosquisis (GQ), poco feliz y que originó gran confusión en la literatura, debería referirse exclusivamente a un defecto paraumbilical derecho, pequeño, con extrusión de vísceras abdominales, no cubiertas por membrana alguna.

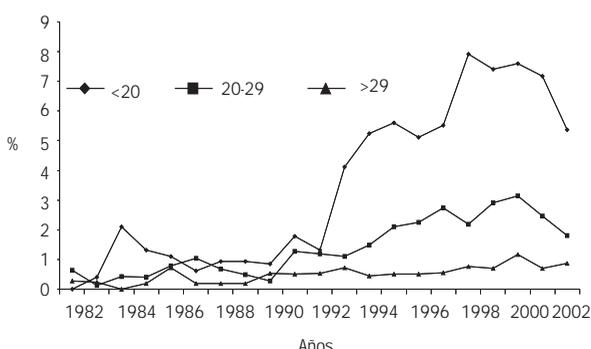
Los mecanismos patogénicos propuestos involucran a un proceso disruptivo vascular, sea la atrofia prematura de la vena umbilical derecha o la obstrucción de la arteria onfalomesentérica derecha, con el consiguiente daño mesenquimático, llevando a un defecto de la pared a ese nivel (Torfs y col., 1990).

Típicamente, la gastrosquisis se presenta en forma aislada, a tal punto que si formara parte de un cuadro polimalformativo, debería dudarse del diagnóstico. Además, suele ocurrir en forma esporádica, lo cual apunta a un componente ambiental en la etiología.

Estudios epidemiológicos han encontrado asociación con nivel socioeconómico materno bajo, llevando a la sospecha de que déficits nutricionales (Torfs y col., 1998) o ciertos tóxicos pudieran ser la causa.

Otros la han asociado a la ingesta de medicamentos vasoconstrictores o reductores del flujo sanguíneo con gastrosquisis: aspirina, ibuprofeno,

**Gráfico 4.** Gastrosquisis: Tendencia secular y edad materna (ECLAMC 1967-2002).



pseudoefedrina y fenilpropanolamina (Werler y col., 2003). No obstante, todos los resultados han sido poco concluyentes y muchos discordantes entre sí.

Sin embargo, acerca de dos aspectos pareciera no haber dudas: su incidencia, en franco aumento a partir de las últimas 2-3 décadas y su significativa asociación con edad materna muy joven (Forrester y Merz, 1999; Kazaura y col., 2004).

Por su tendencia secular, la GQ tiene las características de una malformación nueva. En el ECLAMC, que funciona desde el año 1967, el primer caso fue registrado en 1982 (15 años después). A partir de entonces, el incremento secular global y en el grupo de menor edad materna, en particular, fue significativo (*Gráficos 3 y 4*).

Todo esto obliga a pensar en algún factor teratogénico que entró en el ambiente hace unos 30 años y posiblemente aún permanezca en él. La edad materna baja sugirió un factor propio del estilo de vida de los jóvenes a partir de los años 70 u 80 y en relación a esto se publicaron numerosos trabajos sobre un eventual efecto de alcohol, tabaco, marihuana, cocaína, arrojando todos ellos resultados negativos o poco concluyentes (Torfs y col., 1994).

Llamativamente las características epidemiológicas de estas madres son similares a las embarazadas con preeclampsia, jóvenes, primigestas, con frecuencia de bajo nivel socioeconómico, sospechándose de un factor inmunológico con expresión a nivel vascular (Dekker y col., 1998).

Tanto los anticonceptivos de barrera (Hernández-Valencia y col., 2000) que impiden el reconocimiento de antígenos paternos, como el cambio de pareja (Trogstad y col., 2001) de estas mujeres, donde no sería la edad materna ni la primigravidez, sino la primigravidez con esta pareja nueva, con las mismas implicancias inmunológicas, las potenciales variables asociadas a la etiología de la preeclampsia.

Esto no significa que se sugiera una asociación directa ni de tipo causa-efecto entre ambas entidades. Sólo se pretende indicar que las semejanzas epidemiológicas entre ambos grupos de pacientes sugieren semejanzas en la naturaleza de los factores subyacentes.

## Conclusiones

Para estos tres grupos de patologías asociadas a edades reproductivas extremas y en tanto

se desconozcan los mecanismos involucrados, ajustar la edad reproductiva a rangos adecuados, sigue siendo el mejor método de prevención.

## Bibliografía

- Amorim MR, Castilla EE, Orioli IM. Is there a familial link between Down's syndrome and neural tube defects? Population and familial survey. *BMJ* 2004;328:84.
- Aymé S, Lippman-Hand A. Maternal-age effect in aneuploidy: does altered embryonic selection play a role? *Am J Hum Genet* 1982; 34:558-565.
- Barkai G, Arbuzova S y col. Frequency of Down's syndrome and neural tube defects in the same family. *Lancet* 2003; 361:1331-1335.
- Crow JF. There's something curious about paternal-age effect. *Science* 2003; 301:606-607.
- Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:377-382.
- Forrester M y Merz R. Epidemiology of abdominal wall defects, Hawaii, 1986-1997. *Teratology* 1999; 60:117-123.
- Friedman JM. Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet Gynecol* 1981; 57:745-749.
- Hernandez-Valencia M, Saldana Quezada L y col. Barrier family planning methods as risk factors which predisposes to preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68:333-338.
- Hobbs CA, Sherman SL y col. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67:623-630.
- Kazaura M, Lie R y col. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004; 159:358-363.
- Lamb NE, Freeman SB y col. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nat Genet* 1996; 14:400-405.
- Jacob RA, Gretz DM y col. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998; 128: 1204-1212.
- James SJ, Pogribna M y col. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:495-501.
- Jones KL, Smith DW y col. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J Pediatr* 1975; 86:84-88.
- Oakes CC, Smiraglia DJ y col. Aging results in hypermethylation of ribosomal DNA in sperm and liver of male rats. *PNAS* 2003; 100:1775-1780.
- O'Leary VB Parle-McDermott A y col. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002; 107: 151-155.

- Orioli IM y col. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995; 59:209-217.
- Penrose LS . Parental age and mutation. *Lancet* 1995; II:312-313.
- Petersen MB, Grigoriadou M y col. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a risk factor for Down syndrome in a population-based study. *Am J Hum Genet* 2001; 69 (suppl):323.
- Tiemann-Boege I y col. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. *PNAS* 2002; 99:14952-14957.
- Torfs C, Curry C, Roeper P. Gastroschisis. *J Pediatr* 1990; 116:1-6.
- Torfs CP, Lam PK y col. Association between mother´s nutrient intake and their offspring´s risk of gastroschisis. *Teratology* 1998; 58:241-250.
- Trogstad LI, Eskild A y col. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on preeclampsia risk. A study of 547,238 women with and without previous preeclampsia. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1323-1324.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Epidemiology* 2003; 14:349-354.
- Zheng CJ, Byers B. Oocyte selection: a new model for the maternal-age dependence of Down syndrome. *Hum Genet* 1992; 90:1-6.

# EQUIPO DE ENFERMERÍA CAPACITADO EN LACTANCIA MATERNA: UNA HERRAMIENTA PARA LA INICIATIVA HOSPITAL AMIGO DE LA MADRE Y EL NIÑO

Enfermera Rosa Herrera\*, Dra. Mónica Waisman\* y  
Sra. Jefa de Departamento de Enfermería Mirta Castro\*

*“No tenemos en nuestras manos las soluciones del mundo.  
Pero ante los problemas del mundo tenemos nuestras manos...”*

M. Menapace

En nuestra institución el sector de Enfermería ocupa un rol protagónico y privilegiado en la promoción, protección y apoyo de la Lactancia Materna, ya que es el personal que tiene la oportunidad de estar en contacto directo con la díada madre-hijo las 24 hs. del día.

Ese contacto se inicia desde el embarazo, continúa con la atención del nacimiento, primera puesta al pecho, internación, alta, y seguimiento por consultorio.

Si bien la lactancia materna es un proceso natural, el amamantamiento requiere de una destreza que debe ser aprendida, tanto por la madre como por el niño. Todo el personal de enfermería debe facilitar ese aprendizaje, para lo cual debe comprender la anatomía y fisiología de la glándula mamaria y de la boca del niño y conocer las técnicas de amamantamiento.

El personal de enfermería debe ayudar a las madres a alcanzar, mantener y proteger esta práctica saludable mediante el trabajo de todos los días, realizando prevención en forma personalizada o grupal.

La capacitación y actualización del personal de salud es una herramienta básica para sustentar el conocimiento y la mejor actitud, que debe ser comprensiva, respetuosa, positiva y objetiva, basada en conocimientos científicos y prácticos, para poder manejar la clínica de Lactancia y disminuir el impacto de los factores de riesgo.

Dentro de esta función que compete a todo el equipo de salud, el personal de enfermería que

integra el Equipo de Lactancia Materna realiza su propia función asistencial, preventiva y docente. En cada una de las etapas de la atención perinatal, el equipo de enfermería en Lactancia cumple funciones específicas.

## Acciones de Enfermería

### 1. En la atención prenatal:

El equipo realiza diariamente charlas grupales participativas en Consultorio Externo de Tocoginecología, contribuyendo al cumplimiento del Paso 3 de la Iniciativa Hospital Amigo de la Madre y el Niño (I.H.A.M.N.). Se destinan a embarazadas adolescentes, pacientes de primera vez y sus acompañantes. Se trabaja con rotafolio, muñecos y pechos de trapo. La participación de las pacientes en la charla se registra en la HC ambulatoria.

Contenidos de las charlas (ver política institucional sobre Lactancia Materna):

1. Beneficios de la lactancia natural para la madre, el niño y la sociedad.
2. Cómo es la glándula mamaria y cómo funciona la lactancia.
3. Cuidado de los pezones.
4. Importancia del contacto precoz y continuado con el recién nacido (RN).
5. Reflejos de la madre y el RN para una buena lactada (búsqueda, hociqueo, succión-deglución, erección del pezón).
6. Cambio de posiciones.
7. Lactancia y trabajo de la madre. Extracción de leche.
8. Alimentación a la libre demanda y oferta. RN dormilones.

\* Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

9. Posibilidad de contar con un acompañante en caso de cesárea u otros casos especiales.
10. Posibilidad de recurrir al Consultorio de Lactancia.

## **2. En internación conjunta:**

Se debe tener en cuenta que la congestión mamaria y las grietas pueden y deben ser prevenidas mediante información y ayuda en la primera puesta al pecho en la 1<sup>o</sup> hora de vida, y manejo adecuado de las técnicas de lactancia (Pasos 4 y 5 de la I.H.A.M.N.). Esta tarea compete a todo el personal.

### **El equipo de lactancia**

- Realiza atención personalizada a madres y/o binomios de riesgo o con dificultades en lactancia, detectados por propia observación, por solicitud de la madre, o derivación del equipo (interconsultas). Trabaja en estrecho contacto con los médicos tratantes, enfermería de sala, jefes de servicio y personal de enfermería neonatológica de Internación Conjunta, evitando superposiciones.
  - Realiza interconsultas (IC) de lactancia. Estas deben ser solicitadas por médico pediatra u obstetra, en un formulario ad hoc donde conste: datos de la paciente, motivo de la IC, acciones realizadas previamente a la IC. La enfermera de lactancia deberá actuar con tacto y paciencia, respetar y dejar decidir a la madre, informar sin presionar, emplear un lenguaje apropiado, sencillo y breve; emplear enfoque de consejería; esclarecer y ayudar a formar ideas, dar alternativas, no imponer, no criticar ni enjuiciar, no desvalorizar lo que hace la madre. Levantar su autoestima y felicitarla por cada logro. Dar pautas en caso de ser necesario, garantizando a la madre poder cumplir su rol de acuerdo con sus deseos.
  - La enfermera de LM que realiza dicha IC deberá consignar en hoja de enfermería de historia clínica el diagnóstico, las acciones realizadas y pautas dadas a la paciente. Notificará al médico tratante o de guardia según corresponda, quien será responsable último de la conducta a seguir.
  - Cuando existan dudas sobre diagnóstico y/o manejo del problema, será necesario consultar con la coordinadora en lactancia, profesionales de salud mental, servicio social, etc.
- Realiza la observación de la mamada al menos una vez antes del alta de cada binomio, para detectar y corregir problemas de técnica. Sobre esta base consensuará con el equipo tratante la oportunidad de citación para el primer control, haciéndolo para el Consultorio de Lactancia en los casos que lo requieran. Las observaciones pertinentes serán registradas en el resumen de Historia Clínica que se entrega a la madre, a fin de que estén disponibles en el primer control.
  - Realiza charlas participativas, de objetivos y contenido acordes a la Política Institucional de Lactancia Materna (I.H.A.M.N.) oportunamente aprobada por el CATA. Las charlas se complementan con la proyección de videos educativos.
  - Comparte la responsabilidad de monitorear el cumplimiento del Código de Comercialización de Sucedáneos de la Leche materna, especialmente en cuanto a la presencia de promociones comerciales en I. Conjunta.
  - Brinda a las madres que se encuentran en I. Conjunta sin sus bebés, la contención e información necesarias sobre pautas de extracción de leche, y posibilidad de utilizar el lactario de leche humana (LLH) lactancia de leche nueva para su reserva. Para esto será necesario conocer en cada caso el estado clínico del RN.
  - En el caso de las púerperas de cesárea, fomentará la presencia de una acompañante, brindando a la madre la contención y sugerencias a tal fin.
  - Consultorios externos de pediatría.

### **3. En consultorio de lactancia materna:**

- La tarea diaria comienza tomando el peso, talla y perímetro cefálico de cada niño, de acuerdo con los números otorgados por orden de llegada. Este es el momento propicio para detectar las mayores urgencias e iniciar el diálogo con la madre para establecer un diagnóstico de situación desde el punto de vista de enfermería.
- En ese momento se debe interrogar sobre la forma actual de alimentación del bebé, empleando enfoque de consejería para brindar a la madre contención necesaria, consignando las medidas y forma de alimentación en la historia clínica.
- A las madres que decidan continuar en este consultorio el seguimiento del bebé hasta

los 6 meses se les abrirá una ficha de lactancia. Se les proveerá el cuaderno de crianza.

- Una vez en la consulta, la prestación de enfermería incluye: interrogatorio, observación de los pechos (previa autorización de la madre), observación del bebé, observación de la mamada (siempre forma parte de la consulta), enseñanza de la técnica de extracción manual de leche materna. Todos los datos se consignan en la H.C.
- Las indicaciones técnicas se darán en forma personalizada, de acuerdo con la evaluación del pediatra del equipo.
- En los casos de madres que reinicien el trabajo o estudio luego del nacimiento, se entregará el material para asesoramiento sobre extracción y conservación de la leche materna; es función específica de enfermería enseñar la técnica de extracción manual y verificar cómo la realiza la madre.
- Interconsultas de lactancia en caso de dificultades en la técnica de amamantamiento, solicitadas por pediatras luego del control médico: en estos casos el pediatra pide la interconsulta al detectar problemas de lactancia que deben ser correctamente resueltos para evitar un destete prematuro. Se darán las indicaciones técnicas necesarias, acordadas con el pediatra tratante, con quien se decidirá el lapso de recitación.
- En los días alternos al funcionamiento del Consultorio Externo de Lactancia, se prestará apoyo al Consultorio de Pediatría, en el horario de 11 a 13 hs., evacuando consultas por problemas técnicos de lactancia a solicitud del pediatra.
- El personal de enfermería estará a cargo del control de estadística y deserción de las pacientes mediante llamadas telefónicas.

#### **4. En las unidades de internación neonatológica:**

- El objetivo de la participación del equipo de lactancia en la atención de binomios con patología neonatal es favorecer el cumplimiento del Paso 5 de la I.H.A.M.N.: *“Enseñar a las madres cómo amamantar, y cómo mantener la lactancia aún si deben separarse de sus hijos”*.
- Para poder poner en práctica la lactancia en las peculiares condiciones de la internación neonatal, el equipo de enfermería en lactancia colabora con el resto del equipo tratante.
- Todas sus intervenciones deben ser consensuadas con el equipo a cargo del RN y su madre.
- Las observaciones e indicaciones deben registrarse en la H.Clínica del RN.

#### **5. Actividad docente:**

- En servicio, en forma incidental, hacia los médicos residentes propios y rotantes (obstetras y/o pediatras), personal de enfermería en formación, u otros profesionales, enseñando las técnicas de amamantamiento y las pautas para detectar el riesgo.
- En servicio, en forma programada, colaborando con la capacitación y actualización en lactancia del personal que, por sus horarios de trabajo, no puede asistir a los cursos.
- En los cursos de lactancia, colaborando en las clases, en las tareas de secretaría y supervisando la práctica en terreno.
- También realiza, bajo supervisión, los aspectos de difusión hacia el público y hacia el equipo de salud, mediante carteleras, afiches, folletos, etc.
- Capacitación a médicos residentes y escuelas de enfermería que ingresan a la institución para facilitar la práctica en terreno.

# INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y FENILCETONURIA EN UNA POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS VIVOS DE UN HOSPITAL PERINATOLÓGICO DEL GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. AÑOS 2000-2004

Dras. B.H. Ruiz\*, Susana Der Parsehian\*\*, A. Tovo\*\*, Técnica F. Marcev\*\*

## Resumen

A partir del primero de diciembre del año 2000 se ha implementado la pesquisa universal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en los niños nacidos en el Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

**Objetivo.** Determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en la población de recién nacidos vivos del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá" durante el período 1º de diciembre de 2000 hasta el 1º de diciembre de 2004.

**Material y Métodos.** Se procedió a la toma de muestra de sangre del recién nacido de término entre las 48 hs y 72 hs posteriores al nacimiento por punción de talón con la tarjeta de Guthrie.

**Resultados.** Desde el 1º de diciembre del 2000 hasta el 1º de diciembre de 2004 se estudiaron 26.219 recién nacidos detectándose: 13 Hipotiroidismos congénitos, y una hiperfenilalaninemia persistente (fenilcetonuria o PKU). También se detectaron tres hiperfenilalaninemias transitorias que requirieron tratamiento durante corto tiempo.

Los niños a los cuales se les detectó alguna de estas enfermedades inaparentes al nacer fueron tratados tempranamente en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

**Conclusión.** De esta forma se está dando cumplimiento a la Ley N° 534 sancionada el 30 del año 2000 del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que establece la obligatoriedad de la pesquisa de estas enfermedades en todos los establecimientos públicos, de la seguridad social y privados en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires

**Palabras clave:** pesquisa universal, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, enfermedades inaparentes, salud pública.

## Introducción

1. El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad metabólica inaparente en el recién nacido (RN) que se produce por un trastorno de la función tiroidea cuya principal consecuencia clínica es el retraso mental irreversible.

Esto puede evitarse con un diagnóstico precoz y una adecuada terapéutica.<sup>1,2</sup>

Cuanto más temprana es la instauración del tratamiento menor es el daño.

Todos los casos sospechosos de padecer la enfermedad deben ser confirmados con pruebas de TSH y T4 libre.<sup>2,3,4,5</sup>

2. La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética, heredada con carácter autonómico recesivo, causada por la ausencia de fenilalanina hidroxilasa, esencial para el metabolismo del aminoácido fenilalanina.

Este es uno de los ocho aminoácidos esenciales que se encuentra en las proteínas que se ingieren con la alimentación.<sup>4,6,7</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de altos niveles de fenilalanina ya que falta la enzima que la transforma en tirosina (precursor de neurotransmisores).

El principal tratamiento para esta patología es la restricción diaria del aminoácido en la dieta, el aporte de tirosina y de micronutrientes.

Esta dieta debe iniciarse en el período neonatal para prevenir o disminuir el retraso mental. El mecanismo bioquímico de esta enfermedad reside en una alteración de la hidroxilación del aminoácido fenilalanina para pasar a tirosina.<sup>6,7</sup> Este trastorno puede producirse por deficiencia primaria de la enzima fenilalanina hidroxila-

\* Jefa de Departamento de Servicios Centrales de Diagnóstico y Tratamiento.

\*\* Bioquímicas División Urgencias.

\*\*\* División Laboratorio Central.

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

sa (98% de los casos) o por deficiencia en la síntesis o reciclaje de su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH4), con la consecuente acumulación del aminoácido y sus derivados metabólicos en los fluidos corporales.

## Objetivo

Determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en la población de recién nacidos vivos del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá" durante el período 1º de diciembre de 2000 hasta el 1º de diciembre de 2004.

## Material y Métodos

- Muestra de sangre del recién nacido (gotas) obtenidas por punción de talón.
- Tarjeta de Guthrie que consta de dos partes:

**Tabla 1.** Resultados del plan de pesquisa universal (Sardá, 2000-2004; n= 26.219).

Entidad	Casos detectados (n)	Incidencia (%)	Frecuencia
Hipotiroidismo congénito	13	4.96	1:2.017
Fenilcetonuria severa	1	0.004	1:2.6219
Hiperfenilalaninemia transitoria	3	1.14	1:8.379

**Tabla 2.** Comparación de las incidencias de Hipotiroidismo Congénito (HC) y Fenilcetonuria (PKU) registradas en diferentes estudios.

Autores	Año del estudio	Lugar	Población	Cobertura	Frecuencia Hipotiroidismo 1/n total	Frecuencia Fenilcetonuria 1/n total
Ruiz, Der						
Parsehian y col.	12/2000-2004	Bs. As. Argentina	26.219	100	1:2.017	1:26.219
Goldbeck y col.	2001	R.Grande Do Sur	90.000	50	1:2.769	1:14.746
Vilarinho y col.	1981-2001	Portugal	2.112.555	98.7	1:3.280	1:11.060
Cornejo y col.	1992 - 2001	Chile	1.005.356	100	1:3.490	1:20.944
Laberge y col.	1969- 1973	Québec- Canadá	2.500.000		1:3.500	1:25.300
Utesheva y col.	1987	China	3.500.000	95	1:3.500	1:11.000

Fuente: "Resultados estadísticos del programa de pesquisa neonatal de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires" (modificado)

- un papel de filtro especial sobre el que se vierten las gotas de sangre;
- un impreso donde se debe consignar horas de vida del niño, edad gestacional, peso en el momento de la extracción y los datos de la madre tales como dirección, teléfono, resultado de estudios para detección de sífilis y enfermedad de Chagas.

Se procedió a la toma de muestra entre las 48hs y 72hs posteriores al nacimiento en el caso de RN de término. Cuando los datos obtenidos resultaron sospechosos de significar enfermedad, se procedió a recitar al niño para obtener otra muestra a fin de confirmar el diagnóstico.

## Situaciones especiales <sup>1</sup>

- Neonato dado de alta antes del lapso establecido:  
Se tomó la muestra consignando claramente las horas de vida.
- Recién nacido pretérmino (<33semanas de gestación):  
Se extrajeron dos muestras: la primera a las 48 hs y la segunda a los 14 días de vida.
- Neonato que fue exanguinado o transfundido:  
Se obtuvieron dos muestras:
  - Previa a la transfusión (consignando horas de vida)
  - A los 14 días o cuando el plasma del neonato refleje su propio estado metabólico.
- Recitación de casos con pruebas de raseros positivas.
- Notificación al Consejo de los Derechos de

los Niños, Niñas y Adolescentes en casos positivos que no concurrieron a la recitación. Dicho Consejo, luego de un plazo estipulado para la búsqueda, comunicó al Juez de Menores la no concurrencia del paciente.<sup>1</sup>

## Resultados

Desde el 1º de diciembre del 2000 hasta el 1º de diciembre de 2004 sobre un total de 26219 recién nacidos vivos se detectaron: 13 Hipotiroidismos congénitos con una incidencia de 4.96% y 1 Hiperfenilalaninemia persistente, fenilcetonuria ó PKU (incidencia 0.004%). También se detectaron 3 hiperfenilalaninemias transitorias (incidencia 1.14%) que requirieron tratamiento durante corto tiempo (*Tabla 1*).

La cobertura en dicho periodo fue del 100% de la población pesquisada.

## Discusión

Efectuamos una comparación de los datos obtenidos en este estudio con la de otros autores (*Tabla 2*).

La atención temprana del hipotiroidismo neonatal congénito y fenilcetonuria tiene una ecuación costo/beneficio incuestionable tanto desde el punto de vista ético como económico. De esta forma se esta dando cumplimiento a la Ley N°534 sancionada el 30 del año 2000 del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que establece la obligatoriedad de la pesquisa de estas enfermedades en todos los establecimientos públicos, de la seguridad social y privados en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires.

Uno de los mayores problemas que retardó la ubicación de los niños con datos sospechosos lo constituyó la población del conurbano bonaerense sin domicilio fijo o con datos suministrados erróneos, la que provino de países limítrofes así como la indocumentada.

La problemática social actual de nuestro país y el perfil del paciente que acude a nuestro hospital hace necesario la incorporación de recurso humano del área de la asistencia social para que se ocupe específicamente de estos casos.

Hasta la fecha este problema no ha sido resuelto.

## Bibliografía

1. Programa de Pesquisa Neonatal Publicación N° 1 Red de Pesquisa Neonatal. Coordinación de Redes Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
2. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroismo congénito. Comité de Endocrinología SAP. Arch Arg Pediatr 2000 ( 98); 4: 244.
3. LaFranchi S, Dussault JH, Fisher DA, Foley TP, Mitchell ML. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1993;91:1203-9
4. Kremer RD. Filter paper in clinical diagnostic screening. Clin Lab Products 1982;10:21-5
5. Therrell BL, Panny SR, Davidson A, Eckman J, Hannon WH, Henson MA, et al. US newborn screening system guidelines: statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. Screening 1992;1:135-47.
6. Guttler F, Azen C, Guldberg P, Romstad A, Hanley W, Levy HL. Relationship among genotype, biochemical phenotype, and cognitive performance in females with phenylalaninehydroxylase deficiency: report from the maternal phenylketonuria collaborative study. Pediatrics 1999; 104(2 Pt1): 258-62.
7. Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. Detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338-43.

# INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL PABLO SORIA, DE SAN SALVADOR DE JUJUY

Dra. Alicia Calderari\*

## Resumen

Durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2003, ingresaron al Servicio de Neonatología del Hospital Pablo Soria 796 recién nacidos cuyo peso al nacer fue igual o menor de 1.500 gramos. La mortalidad en el servicio oscila entre el 20 y el 35% anual para los neonatos con este peso de nacimiento. Cincuenta y nueve recién nacidos (7,4%) tuvieron Displasia Broncopulmonar (DBP). Se analizaron los factores de riesgo para esta patología, características clínicas y de manejo terapéutico y el crecimiento alcanzado durante la internación. Se observó un aumento en la incidencia de la patología, una clara tendencia al manejo conservador de la misma, un mejor estado nutricional al momento del alta comparado con la población sin DBP y un aumento en el número de recién nacidos MBPN con una presentación clínica de la enfermedad distinta a la DBP clásica, menos grave con un cuadro respiratorio inicial leve que no requiere ventilación mecánica.

## Introducción

El Hospital Pablo Soria es un hospital de atención de adultos que cuenta con un servicio de Maternidad y Neonatología con internación abierta; es decir, que recibe la derivación de toda la provincia por ser el centro de mayor complejidad de la misma. Se producen alrededor de 3.500 partos anuales de los cuales el 5% corresponde a neonatos con peso igual o menor a 1.500 gramos. Al Servicio de Neonatología ingresan, aproximadamente 850 recién nacidos por año siendo el 15% menores de 1.500 gramos.

La Displasia Broncopulmonar (DBP) fue des-

cripta por primera vez por Northway y colaboradores en 1967 como un **síndrome definido por tres características**: dependencia de oxígeno, alteraciones radiográficas y sintomatología respiratoria crónica que persistía pasados los 28 días de vida de los prematuros que padecían distress respiratorio grave en el momento del nacimiento con necesidad de ventilación mecánica<sup>1</sup>.

La introducción de nuevas modalidades terapéuticas ha mejorado significativamente la evolución de muchos prematuros gravemente enfermos y como consecuencia una mayor sobrevida de recién nacidos (RN) con riesgo de desarrollar DBP<sup>2</sup>.

Si bien la Ventilación a presión positiva (VPP) parece ser un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la DBP, factores como la toxicidad del oxígeno, la prematurez, la predisposición genética, la inflamación y la administración excesiva de líquidos juegan un rol también importante<sup>2</sup>.

Además del aumento de la incidencia, en la era posterior al surfactante posnatal también se modificaron algunas características clínicas de esta DBP "clásica o vieja" dando lugar a la DBP "atípica o nueva"<sup>3,4</sup>. Esta última incluye a RN que luego de resolver el Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) inicial atraviesan por un período libre de oxígeno, o bien no existe un SDR inicial y posteriormente surge la necesidad persistente de oxígeno más allá de los 28 días de vida.

La DBP se ha convertido en una complicación muy importante de los cuidados intensivos neonatales y es la forma más común de enfermedad pulmonar crónica en los recién nacidos que prolonga la dependencia de oxígeno, la estadía hospitalaria, la administración de medicamentos, los controles hematológicos, bioquímicos, de gases en sangre y de saturometría. En los pacientes con DBP es difícil conseguir crecimiento ponderal adecuado, ya que entre otros factores están expuestos a infecciones pulmonares que agravan el cuadro ya exis-

\* Médica Neonatóloga de Guardia, Servicio de Neonatología, Hospital Pablo Soria, San Salvador de Jujuy.

Correspondencia: Dra. A. Calderari, Ramírez de Velazco 384 (4600) San Salvador de Jujuy, teléfono 0388-4235326, e-mail: [acalderari@imagine.com.ar](mailto:acalderari@imagine.com.ar)

tente y son motivo de múltiples internaciones. Es decir, que la DBP produce un costo adicional económico para las instituciones, y emocional para las personas, especialmente los padres, los hijos RN, sus familias y sus cuidadores<sup>5</sup>.

La DBP no es una enfermedad enteramente evitable pero existen estrategias de prevención basadas en la eliminación de los factores predisponentes que conducen a esta complicación de la prematuridad, tales como: prolongar la gestación en embarazadas con riesgo de parto prematuro, disminuir la severidad inicial del SDR, el volutrauma, la injuria pulmonar y la toxicidad del oxígeno, cerrar precozmente el ductus arterioso, restringir líquidos en la primera semana de vida y prevenir la sepsis intrahospitalaria.<sup>5</sup>

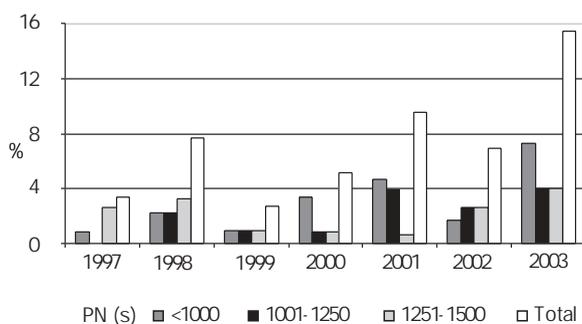
## Objetivos

1. Conocer la incidencia y gravedad de la DBP en los Recién Nacidos con peso de nacimiento igual o menor a 1.500 gramos.
2. Analizar los factores de riesgo para DBP y su influencia en este grupo de neonatos.
3. Observar el crecimiento alcanzado, tiempo de internación y comparar con el grupo de neonatos con igual peso al nacer pero sin DBP.

## Material y Métodos

Se analizaron las historias clínicas de los recién nacidos que ingresaron al servicio durante el período comprendido entre el 1º de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2003, con peso de nacimiento igual o menor a 1.500 gramos independientemente de la

**Figura 1.** Incidencia anualizada de DBP región PN (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).



edad gestacional al nacer. Los datos obtenidos se dividieron en 2 grupos según presentaran (Grupo DBP) o no (Grupo Control) DBP. Ambos grupos fueron subdivididos según peso al nacer:

Grupo A: igual o menor a 1.000 gramos.

Grupo B: entre 1.001 y 1.250 gramos.

Grupo C: entre 1.251 y 1.500 gramos.

En cada recién nacido se analizaron las siguientes variables:

### 1. Factores de riesgo para DBP

Prematuridad, oxigenoterapia, infección e inflamación pulmonar, edema pulmonar y ductus arterioso persistente.

### 2. Características clínicas y de manejo terapéutico pre y posnatal

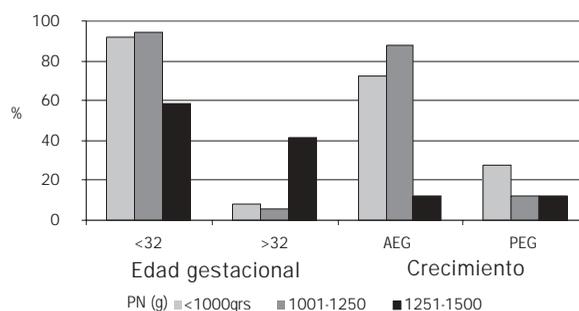
Diagnóstico de la patología respiratoria inicial, administración prenatal de corticoides y postnatal de surfactante. Terapia farmacológica.

### 3. Aspecto nutricional

Días para recuperar el peso de nacimiento, momento en que se alcanzaron 120 calorías/kg/día, días necesarios para alcanzar los 2.000 gramos, edad posconcepcional (EPC) y antropometría alcanzada al alta. Para evaluar el crecimiento se utilizaron las curvas de referencia nacional recomendadas por la Sociedad Argentina de Pediatría<sup>6</sup>.

Algunos factores fueron comparados con el grupo control.

**Figura 2.** Distribución de a DBP según edad gestacional y crecimiento fetal (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).



AEG: peso adecuado para el EG.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

## Resultados

Entre el 1º de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2003 ingresaron 796 RN, de los cuales 59 tuvieron DBP (7,4%).

De los 59 recién nacidos, 25 (42,3%) corresponden al Grupo A, 17 (28,8%) al Grupo B y 17 (28,8%) al Grupo C. La distribución por sexo mostró que 33 neonatos (55,9%) eran varones y 26 (44,1%) niñas.

La incidencia anual de DBP y por peso al nacer se observa en la *Figura 1*, que muestra un aumento progresivo de la misma de un 3,4% en el primer año del estudio al 15% en el último año. La incidencia según peso de nacimiento fue del 11,5% en el grupo A, 6,5% en el grupo B y 5,3% en el grupo de mayor peso.

Analizando los factores de riesgo se observó que la EG fue igual o menor a 32 semanas en 23 RN del grupo A (92%), en 16 del grupo B (94%) y en 10 del grupo C (58,8%). El crecimiento fue adecuado en 18 RN (72%) del grupo A, en 15 niños del grupo B (88%) y en 15 del grupo C (88,8%) (*Figura 2*).

En la *Tabla 1* y *Figura 3* se presenta el promedio de días de la terapia con oxígeno, la máxima fracción inspirada de oxígeno recibida, la existencia de período libre de oxígeno, el número de niños que recibieron Ventilación a presión positiva (VPP) y el promedio de días de la misma. El promedio en días tanto de la VPP como de días totales en los cuales los RN recibieron oxígeno no muestra diferencias en los distintos grupos según categoría de peso. La máxima fracción inspirada de oxígeno recibida superó el 50% en la mayoría de los recién nacidos.

En 26 (44%) recién nacidos se presentó Ruptura Prolongada de Membranas (> 24 horas) pero sólo en 10 casos (38,4%) se asoció a factores de riesgo materno y en 3 (11,5%) se diagnosticó corioamnionitis.

Recibieron antibióticos con diagnóstico presun-

tivo de Sepsis Neonatal Precoz 38 neonatos (64,4%) pero sólo en 2 casos (5,2%) se cultivó germen. Se administraron antibióticos por diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía a 25 neonatos (42,3%) y el rescate de germen en orina y/o sangre fue del 80%.

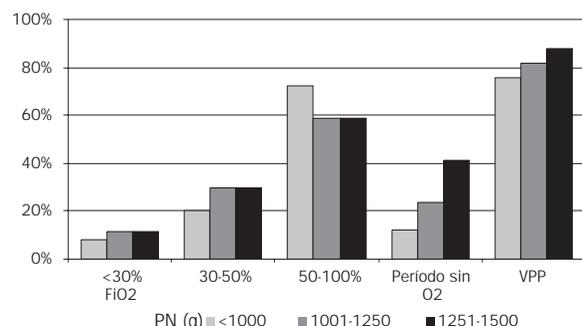
No se pudo demostrar la asociación entre sepsis nosocomial y reapertura de DAP.

En los primeros días de vida se observó que antes de las 48 horas, 41 recién nacidos (70%) recibieron un aporte endovenoso (EV) de líquidos igual o inferior a 80 ml/kg/día y en los restantes el aporte no superó los 100 ml/kg/día. Luego de las 48 horas sólo 14 recién nacidos (23,7%) recibieron un aporte mayor a 100 ml/kg/día de los cuales, sólo en 2 (14%) superó los 120 ml/kg/día.

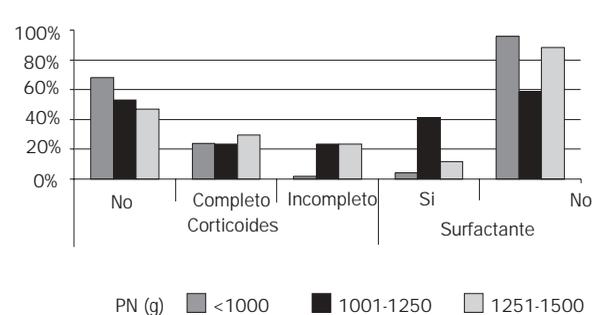
Paralelamente se determinó el descenso de peso que registraron estos niños a las 48 horas de vida y se pudo observar que en los del grupo A este descenso osciló entre el 3 y el 15% y que en 15 casos (60%) superó el 10%. La disminución de peso en los neonatos del grupo B varió entre el 3 y el 12% y en 7 niños (47%) superó el 10%. En el grupo C, el descenso de peso estuvo entre el 4 y el 13% y en 5 recién nacidos (29,5%) superó el 10%. A las 96 horas de vida, el 35% había descendido entre 15 y 20% de su peso de nacimiento (PN), y el 32% había bajado más del 20%.

En 33 neonatos (56%) se realizó diagnóstico de DAP. De éstos, en el 51% el diagnóstico fue clínico y en los restantes Ecocardiográfico (*Tabla 2*). Cabe aclarar que si tomamos el último año, momento a partir del cual el servicio cuenta con la asistencia regular de especialista en cardiología, el porcentaje de diagnóstico ecocardiográfico en los niños con DBP fue de 73,6% (*Tabla 2*). A 11 de ellos (78,5%) se les administró ibuprofeno como terapia farmacológica, a 2 (14,2%) indometacina y uno no recibió tratamiento.

**Figura 3.** Máxima fracción de oxígeno inspirada y UPP en RN con DBP (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003 n= 59).



**Figura 4.** Corticoides prenatales y surfactante posnatal (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003 n= 59).



Se observó que la etiología de la **dificultad respiratoria inicial** se presentó principalmente como Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) y Mala Adaptación Pulmonar (MAP). Se entiende por MAP a un conjunto de cuadros clínicos en los cuales se observa una prolongación del proceso de adaptación pulmonar a la vida extrauterina y una etiología común, la disminución de la velocidad de reabsorción del líquido intrapulmonar con el incremento correspondiente del líquido intersticial pulmonar<sup>7</sup>. En 27 recién nacidos se observó EMH (45,7%) y el diagnóstico de MAP se realizó en 25 neonatos (42,3%), 44% correspondió al grupo A, 28% al grupo B y 28% al grupo C.

Sólo 4 niños (6,7%) complicaron el cuadro inicial con síndrome de escape de aire (neumotórax).

Analizando la administración prenatal de corticoides y postnatal de surfactante se observó que, 34 RN (57%) con DBP no recibieron maduración pulmonar, 10 (17%) recibieron el esquema de corticoides en forma incompleta y sólo a 15 neonatos (25%) se les administró la serie completa. Mientras que en el grupo de RN menores de 1.500 gramos sin DBP, el 43% no recibió corticoides prenatales y del 57% que si lo hizo, el 73% fue en forma completa.

Entre los RN con DBP, 10 (17%) recibieron surfactante posnatal, mientras que en la población sin

DBP el porcentaje fue del 32%. En la *Figura 4* se presenta la distribución de los tratamientos recibidos según categoría de peso.

En relación a las terapias farmacológicas administradas durante el período se observó que, en un principio, las diversas terapias se utilizaron en forma no sistematizada luego y, principalmente, en los últimos años, el manejo fue fundamentalmente conservador (*Tabla 3*).

Los RN con DBP tardaron en promedio, una semana más en recuperar el peso de nacimiento independientemente de cual fuera éste. En promedio, la diferencia observada en el tiempo que llevó administrar 120 calorías/kg entre ambos grupos fue de dos semanas. La diferencia para el tiempo que tardaron en alcanzar 2.000 gramos los niños con y sin DBP no superó los 10 días (*Figura 5*).

La EPC al momento del alta fue mayor a 40 semanas en 25 RN del grupo A (100%), en 15 del grupo B (97%) y en 10 del grupo C (60%).

En la *Tabla 4* se observa que, al momento de la externación, los RN con DBP presentaron, en todos los grupos, y en comparación a los RN sin DBP (*Tabla 5*) un mayor porcentaje de niños que superaron el percentilo 3 para peso, talla y perímetro cefálico. Esto se atribuye a que el promedio de días de internación fue mayor en el grupo DBP, obser-

**Tabla 1.** Oxigenoterapia y VPP. Promedio en días según peso al nacer (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).

	Oxigenoterapia (Promedio en días)			Ventilación Presión Positiva (Promedio en días)		
	X	v. mínimo	v. máximo	X	v. mínimo	v. máximo
<b>A</b>	80	43	164	18	2	58
<b>B</b>	86	44	128	18	2	28
<b>C</b>	70	45	94	20	2	38

**Tabla 2.** Incidencia de DAP según PN y Método Diagnóstico (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).

DAP	Diagnóstico	A		B		C		Total	
		n	%	n	%	N	%	n	%
<b>NO</b>		11	44	4	23,5	11	64,7	26	44
<b>SI</b>	<b>Clínico</b>	9	36	5	25,5	3	17,6	17	28,8
	<b>Ecocardiográfico</b>	5	20	8	47	3	17,7	16	27,1

vándose también diferencias según peso de nacimiento de los recién nacidos. (Tablas 4 y 5)

En la *Figura 6* se presenta la distribución de los RN por peso y EG al nacer según la gravedad de la DBP. Los 17 RN (35%) que presentaron la forma grave tuvieron menos de 32 semanas de EG y un peso al nacer menor de 1.250 gramos.

## Discusión

La **incidencia** reportada de DBP varía notablemente entre los diversos centros debido no sólo a las características de las poblaciones y a la forma de manejo de los prematuros, sino también a los diferentes criterios utilizados para definirla<sup>8</sup>. Mientras algunos autores sólo incluyen a los pacientes cuya evolución clínica y radiológica coincide con la

descripción original de Northway, la mayoría usa un concepto más amplio que incluye a todos los RN que luego de recibir Ventilación Mecánica (VM) siguen dependientes de oxígeno durante más de 28 días y en quienes se observan imágenes pulmonares anormales crónicas en las radiografías. Otros proponen una definición más estricta que incorpora a neonatos con dependencia de oxígeno hasta las 36 semanas de EPC después de haber recibido VM<sup>8</sup>.

La incidencia global actual es de un 20 a 40% en los RN menores de 1500 gramos y puede alcanzar hasta un 60% en los menores de 1000 gramos al nacer sobrevivientes a la VM, constituyendo los grupos de mayor riesgo<sup>4</sup>.

La incidencia de DBP, observada en el servicio de Neonatología del Hospital Pablo Soria, en RN menores de 1500 gramos aumentó de 3,4% en 1997 a 9,5% en el 2001 hasta llegar al 15% en el último año. La sobrevida global de los neonatos menores de 1500 gramos en el mencionado servicio fue del 76%, 80% y 72% respectivamente. Sin embargo, la sobrevida de los RN menores de 1.000 gramos fue del 35% en 1997, 41,2% en el 2001 y del 51% en el 2003.

La incidencia de DBP guarda relación inversa con la EG y el PN.<sup>1</sup> Si bien es poco frecuente más allá de las 32 a 34 semanas, en el grupo analizado se observó que el 17% de los RN tenían una EG mayor a 32 semanas y el 57% presentó un PN mayor a 1.000 gramos.

La “**DBP nueva**” como se describe actualmente a esta patología para marcar algunas diferencias con la “**DBP vieja**”<sup>4</sup> incorpora a neonatos con cuadro respiratorio inicial leve y a veces inexistente y/o con un período libre de oxígeno suplementario. En el grupo analizado el 18,6% de los RN reúne algunas de las características mencionadas.

**Tabla 3.** Distribución de RN según PN y terapia farmacológica (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).

	1997		2001		2003	
	n	%	n	%	n	%
<b>T. Farmacológico</b>						
<b>Fursemida</b>	4	100	10	83	6	31
<b>Corticoides EV</b>	4	100	7	60	4	20
<b>Beta 2</b>	2	50	4	33	3	15
<b>Cafeína</b>	4	100	10	83	14	73
<b>Total</b>	<b>4</b>		<b>12</b>		<b>19</b>	

**Tabla 4.** Crecimiento alcanzado (> percentilo 3) al alta según categoría de peso en Grupo DBP. (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003 n= 59).

	A (n= 25)		B (n= 17)		C (n= 17)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Peso</b>	4	23,5	5	31,3	6	37,5
<b>Talla</b>	4	23,5	2	12,5%	4	25
<b>PC</b>	4	23,5	4	25	5	31,3
Promedio días internación (días) (valores extremos)	125 (80-170)		100 (82-130)		85 (66-105)	

Los resultados obtenidos en este trabajo son coincidentes con la evidencia que muestra una estrecha relación entre infección e inflamación pulmonar y desarrollo de DBP, como también la asociación entre infección nosocomial con deterioro respiratorio más reapertura de DAP y progresión a DBP.<sup>2</sup>

El edema pulmonar contribuye a disminuir la distensibilidad y a aumentar la resistencia pulmonar.<sup>2</sup> En el grupo analizado el descenso marcado de peso muestra la existencia de una fase diurética en la mayoría de los RN; sin embargo, la existencia de DAP en más del 50% podría ser responsable del mayor flujo pulmonar y líquido en el espacio intersticial, generando así la menor distensibilidad pulmonar.

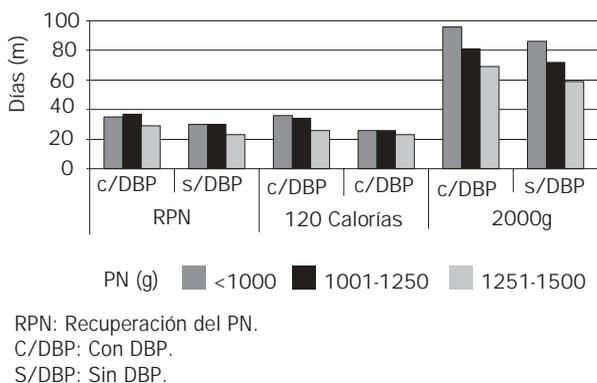
Existen otros factores que pueden influir en la incidencia, evolución y gravedad de la DBP como el uso prenatal de corticoides, la patología respiratoria inicial, la administración posnatal de surfactan-

te, la presencia de hipertensión pulmonar y el tratamiento farmacológico empleado una vez instalada la enfermedad.<sup>5</sup> La etiología del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) inicial en el grupo analizado, se presentó especialmente como Enfermedad de Membrana Hialina y Mala Adaptación Pulmonar (45,7% y 42,3% respectivamente). Es necesario tener en cuenta que la información fue obtenida de las historias clínicas, existiendo un porcentaje de casos dudosos entre cuadros leves de EMH y cuadros graves de MAP que tuvieron mayor requerimiento de oxígeno (ya sea una alta fracción inspirada de oxígeno o más días de oxigenoterapia para resolver el cuadro inicial). Esto explicaría la diferencia entre el número de RN con diagnóstico de EMH o MAP y el uso posnatal de surfactante, en el grupo de mayor peso al nacer. En el grupo de RN con PN menor de 1.000 gramos esta diferencia es aún mayor y obedece a que el servicio cuenta con criterios propios para administración

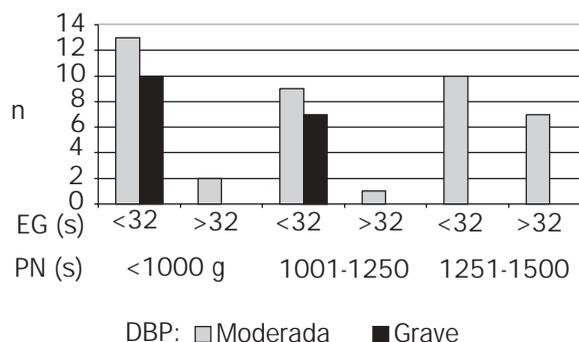
**Tabla 5.** Crecimiento alcanzado (> percentilo 3) al alta según categoría de peso en Grupo DBP. (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).

	A (n= 25)		B (n= 17)		C (n= 17)	
	n	%	n	%	n	%
Peso	12	12,5	13	9	37	25
Talla	6	6,25	13	9	28	19
PC	6	6,25	13	9	33	22,3
Promedio días internación (días) (valores extremos)	96 (62-130)		76 (48-105)		63 (40-85)	

**Figura 5.** Nutrición y DBP. (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003 n= 59).



**Figura 6.** Clasificación de la DBP según edad gestacional y PN (Hospital Pablo Soria, Jujuy. 1997-2003, n= 59).



de surfactante, tales como peso al nacer, calidad del control prenatal, asfixia, crecimiento fetal, edad gestacional, parto institucional, etc. La cobertura prenatal de corticoides con el esquema completo fue baja, reflejando deficiencias en el primer nivel de atención de salud.

En relación al tratamiento farmacológico, varios estudios han demostrado que la administración diaria o en días alternos de **fursemida** mejora el estado respiratorio clínico y la mecánica pulmonar y facilita el destete de la VM de los neonatos con DBP<sup>2</sup>. Los efectos indeseables por el uso crónico, cuya eficacia no ha sido determinada, son numerosos, por lo tanto su uso debe restringirse a los episodios de descompensación aguda por edema pulmonar y por períodos cortos<sup>4</sup>. En el grupo de estudio se observó una clara disminución en su utilización a través del tiempo.

Los **broncodilatadores inhalados**, cuya utilización en el grupo de estudio también ha disminuido, pueden producir una caída en la resistencia pulmonar en pacientes con DBP pero no se ha observado que su empleo cambie el curso de la enfermedad<sup>4</sup> por lo que debería limitarse su utilización a las exacerbaciones agudas de obstrucción de la vía aérea<sup>8</sup>.

Las **metilxantinas**, como la cafeína, se usan de rutina para aumentar el impulso respiratorio y reducir la frecuencia de apnea en los RN con apnea de la prematuridad.<sup>2</sup> También se utilizan en la DBP ya que actúan como diuréticos suaves y mejoran la contractilidad de los músculos esqueléticos y diafragmáticos, hecho de particular importancia en los neonatos con ventilación crónica quienes desarrollan atrofia y fatiga diafragmática. En el grupo analizado la cafeína continúa siendo muy utilizada a lo largo del tiempo, especialmente, en los RN menores de 1.250 gramos (83%).

Finalmente, en relación al uso de corticoides postnatales endovenosos (EV), en neonatos con DBP documentada, la **dexametasona** mejora la mecánica pulmonar, las manifestaciones clínicas pulmonares y facilita el destete de la VM<sup>2</sup>. A los efectos indeseables ya conocidos de los corticoides se agrega, cuando su administración es prolongada, la detención del crecimiento, incluyendo el crecimiento cerebral, lo cual es alarmante.<sup>8</sup>

En el Servicio de Neonatología del Hospital Pablo Soria se observó una disminución en el uso de corticoides EV con tendencia a que su indicación se limite al "RN que no puede ser retirado del respirador".

Junto a la oxigenoterapia y la VM, la **nutrición** es probablemente el punto más importante del tratamiento; los niños con DBP no mejoran mientras no aumentan de peso<sup>4</sup>. La demanda de calorías es más alta por el mayor trabajo respiratorio y consumo de oxígeno de estos niños, de modo que su gasto energético puede estar aumentado en un 25%. Si bien el grupo DBP requirió más días para recuperar el peso de nacimiento y para alcanzar los 2.000 gramos, el tamaño alcanzado al alta fue superior en comparación con los RN sin DBP. Esta observación que no coincide con la bibliografía<sup>9,10</sup> podría explicarse por la diferencia entre ambos grupos en el promedio de días de internación, la cual fue de 29, 24 y 22 días para los subgrupos A, B, y C respectivamente. Cabe aclarar que el servicio no cuenta con la posibilidad de implementar la oxigenoterapia domiciliaria, lo que genera en muchos casos mayor tiempo de internación aún cuando se cumplan los otros criterios de externación. Para identificar los factores condicionantes del crecimiento en estos RN es necesario un estudio más profundo que incluya otras variables como retardo de crecimiento intraútero, morbilidad asociada, etc. y la comparación con otras curvas de peso al nacer nacionales.

La DBP es una de las secuelas crónicas más frecuentes en los menores de 1.500 gramos que sobreviven al período neonatal. Son niños que requieren múltiples internaciones hospitalarias y su seguimiento por consultorio externo es exigente y desgastante para el equipo multidisciplinario responsable de su cuidado.

El desafío es prevenir esta patología y que su tasa de incidencia descienda junto con el aumento de la tasa de supervivencia de los RN que requieren VM y/o pesan menos de 1.500 gramos al nacer. Quizás las estrategias de prevención con mayor impacto sean aquellas destinadas a disminuir la tasa de nacimientos de menores de 1500 gramos, y a mejorar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones pre y postnatales. Por último será también un desafío identificar a los RN de riesgo que responderán al tratamiento profiláctico y no exponer a tratamientos innecesarios a RN que no desarrollarán la enfermedad.

### **Agradecimiento**

A la Licenciada en Genética Emma Alfaro por sus valiosas sugerencias.

## Bibliografía

1. Rush M, Hazinski T. Tratamiento actual de la displasia broncopulmonar. En: Ronald B, Holtzman, Lee Frank. Clínicas de Perinatología. Displasia Broncopulmonar. Vol 3. 1992; 553-585.
2. Davis, J, Rosenfeld, W Enfermedad. Pulmonar Crónica. En: Avery G, Fletcher M, MacDonald M. Fisiopatología y manejo del feto y el recién nacido. 2001 5ta edición. 29: 511-30.
3. Charafeddine, L y col. Patrones de enfermedad pulmonar crónica atípica en los recién nacidos. Pediatrics, Edición en español 1999; 57 (4): 223-229.
4. Tapia J y Sola A. Enfermedad Pulmonar Crónica. En: Sola A y Rogido M. Cuidados Especiales del feto y el recién nacido. 2<sup>da</sup> edición 2001, Vol. 1: 1170-1188.
5. Larguía M. Estrategias para la prevención de la displasia broncopulmonar. En: ediciones ASAPER. Clínicas Perinatológicas Argentinas. 1999-2000, 4: 71-101.
6. Sociedad Argentina de Pediatría. Guías para la evaluación del Crecimiento. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. 2<sup>da</sup> edición.
7. Natal Pujol A, Corolen Lletget W. Patología respiratoria neonatal. En: Natal Pujol A y Prats Viñas J. Manual de Neonatología. Madrid, España. 1996, 89-104.
8. Bancalari E y del Moral T. Displasia Broncopulmonar. En: Programa de Actualización en Neonatología. Edición original Argentina 2002; 3:13-44.
9. Jobe A y Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Resp Crit Care Med 2001; 163: 1723-26.
10. Estadísticas Sarda 2002. Comparación de los resultados de cinco grupos colaborativos de RN menores de 1500 gramos. Revista Materno Infantil Ramón Sarda 2003; 22 (4):176.

# VALORES DE REFERENCIA DE LOS ACIDOS BILIARES SERICOS EN EMBARAZADAS DEL TERCER TRIMESTRE

Graciela Briozzo\*, María del Carmen Perego\*\* y María Milagros González\*\*\*

## Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (ICP) se caracteriza por prurito y una colestasis bioquímica de leve a moderada severidad, de diagnóstico clínico difícil y niveles elevados de ácidos biliares (AB) séricos. La ICP aparece principalmente en el tercer trimestre y desaparece luego del parto, siendo recurrente en el 40-60% de los futuros embarazos.

Esta enfermedad no acarrea consecuencias significativas para la madre, pero se asocia con riesgo elevado de distress fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

**Objetivo:** determinar el nivel de los AB séricos en una muestra de embarazadas normales y su uso potencial como valores de referencia para el diagnóstico diferencial de la colestasis del embarazo.

**Material y métodos Diseño:** observacional, prospectivo y longitudinal.

El criterio de normalidad bioquímica se estableció por medio de la determinación de los siguientes metabolitos: fosfatasa alcalina, transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica, gamma-glutamil transpeptidasa, colesterol total y bilirrubina total.

Los AB se determinaron por método enzimático colorimétrico a 540 nm mediante la reacción del Azul de tetrazolio. randox, U.K., coeficiente de variación (C.V.): 1.2 %.

**Resultados:** los Valores de Referencia de los AB séricos en la población estudiada fueron de 1.0 - 6.1 micromol/l.

**Conclusiones:** debido a que la fisiopatología de la

ICP está aún sin resolver, las terapias han sido empíricas y las controversias sobre el tratamiento y seguimiento continúan en discusión, consideramos el establecimiento de los valores de referencia de los AB séricos para nuestro laboratorio como de gran utilidad y que los mismos constituyen un paso fundamental para el correcto manejo de las hepatopatías de la gestación.

## Introducción

La colestasis es un síndrome clínico y bioquímico con etiología y patogénesis ambiguas.

El término clínico genérico "colestasis" está caracterizado por una anomalía en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino que produce cambios morfológicos y clínicos.

La bilis es una solución acuosa formada en las células epiteliales del hígado y secretada a los canalículos biliares en un proceso que involucra gasto de energía.

Diariamente se producen entre 600 y 800 ml de bilis, la cual está compuesta por 80% de agua y 20% de sustancias disueltas. De éstas los **ácidos biliares** (AB) forman la parte principal (aproximadamente 65%), seguidos por fosfolípidos (20%), proteínas principalmente plasmáticas (4-5%), colesterol (4%), bilirrubina conjugada (0.3%), enzimas, vitaminas, hormonas, etc.

Al pH de la bilis, los AB (ácidos conjugados derivados del colesterol) están presentes no en forma de ácidos libres sino como sus aniones neutralizados por sodio y potasio.

Estas sales forman agregados polimoleculares en la bilis, llamados micelas, las que mantienen los lípidos en solución.

Los AB circulan en la circulación enterohepática diariamente de 3 a 5 veces correspondiendo a una secreción biliar de 15 a 17 g por día. Aproxima-

\* Bioquímica. Jefe de Sección Bioquímica Clínica.

\*\* Bioquímica. Jefe de División Laboratorio.

\*\*\* Jefe de Técnicos.

Laboratorio Central. Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá". Centro Nacional asociado al Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP, OPS/OMS). Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Graciela Briozzo, Lobos 287. Wilde. Provincia de Buenos Aires. Argentina, email: [mastergrace@dr.com](mailto:mastergrace@dr.com)

damente se eliminan diariamente 0.5 g de AB por las heces y 0.5 mg por orina, siendo estas cantidades reemplazadas por nueva síntesis en el hígado.

La **circulación de los AB** se realiza mediante dos sistemas metabólicos de bombeo que los transportan contra un gradiente de concentración: por un lado la captación en el borde sinusal de las células hepáticas y la secreción a los canalículos y por otro la captación por los enterocitos en el íleo inferior y transferencia a la circulación portal.

Las **causas de colestasis** pueden ser extremadamente variadas y en los últimos años la definición de este síndrome clínico ha pasado de ser originariamente basada en características anatómicas y clínicas (principalmente mecánicas) a un concepto patogénico más funcional que requiere el conocimiento de la fisiología normal de este complejo proceso de formación y secreción de la bilis y las variadas posibilidades de desórdenes.

La **colestasis intrahepática del embarazo (ICP)** se caracteriza por prurito y una colestasis bioquímica de leve a moderada severidad con niveles elevados de AB séricos que aparece principalmente en el tercer trimestre y desaparece luego del parto, siendo recurrente en el 40-60% de los futuros embarazos.<sup>1</sup>

La intensidad del prurito y las alteraciones en los parámetros de laboratorio fluctúan durante la misma gestación y también en embarazos subsiguientes.

Esta enfermedad no acarrea consecuencias significativas para la madre, pero en contraste, se asocia con riesgo elevado de distress fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

La colestasis del embarazo ha sido reconocida en muchos países y grupos étnicos, pero su prevalencia es mayor en Chile (14%) y en Suecia (2%) que en otros países, presentando una incidencia aumentada en los meses de invierno.<sup>2</sup>

Esta enfermedad obedece a **causas desconocidas** aunque las hormonas sexuales, principalmente estrógenos y progesterona, aparecen involucradas en su patogénesis<sup>3</sup> así como también una interrelación entre factores metabólicos genéticos y ambientales.

Hipótesis recientes sugieren que la ICP puede ser causada por una deficiencia heredada de la sulfotransferasa, la enzima usada para la detoxificación de los AB en el hígado<sup>4</sup> o por una hipersensibilidad heredada a los estrógenos a nivel hepático, provocando un cambio en la expresión de los genes, los cuales participan en la regulación de la estructura y función de los microfila-

mentos de actina. Estos son necesarios como mediadores de la secreción de bilis por los hepatocitos y la alteración de la estructura o función de los microfilamentos podría producir la colestasis.<sup>5</sup>

Aunque la evolución a largo término es buena para la madre afectada por ICP, la morbilidad durante el embarazo puede ser considerable, dado que la picazón nocturna puede conducir a fatiga severa, mientras que los vómitos y la anorexia dan como resultado una pobre ganancia de peso.

El mecanismo por el cual la ICP conduce a la pobre evolución fetal no está aclarado, pero se cree que es secundario a los efectos tóxicos de los AB maternos.<sup>6</sup> La homeostasis de los AB fetomaternos requiere transferencia normal de AB del feto a la madre a fin de que su sistema hepatobiliar pueda detoxificar y excretar estos metabolitos tóxicos. Los niveles elevados de AB en suero materno dificultan su clearance placentario, lo cual conduce a la acumulación de AB en el hígado fetal y alteraciones de su metabolismo.

## Objetivo

Determinar el nivel de los AB séricos en una muestra de embarazadas normales y su uso potencial como Valores de Referencia para el diagnóstico diferencial de la colestasis del embarazo.

## Población

Sesenta y cinco muestras consecutivas de sangre correspondientes a embarazos de tercer trimestre obtenidas por punción venosa en el Laboratorio Central de la Maternidad Sardá durante los meses de agosto a octubre de 1999.

*Criterio de normalidad bioquímica:* se estableció por medio de la determinación de los siguientes metabolitos: fosfatasa alcalina (FA), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), gamma-glutamiltanspeptidasa (gamma-GT), colesterol total y bilirrubina total.

*Criterio de exclusión:* sueros hemolizados y/o lipémicos a simple vista.

## Material y método

*Diseño:* observacional, prospectivo y longitudinal. Muestreo no probabilístico.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas

siempre dentro de la hora posterior a su extracción y efectuadas todas las determinaciones bioquímicas dentro de las dos horas.

La actividad de la FA se determinó a 37° C por medio del método cinético del 4-Nitrofenilfosfato que mide la formación del 4-nitrofenol a 405 nm (Sociedad Escandinava de Química Clínica). BioSystems S.A., Barcelona, España, Cod. 11543.<sup>7</sup> El Coeficiente de Variación intraensayo (CV%) fue de 1.5% para un nivel de 200 UI/l.

Las actividades tanto de GOT como de GPT fueron determinadas a 37° C por el método UV a 340 nm IFCC optimizado. GT-Lab Plus, Cod. 452540.<sup>8</sup> Los CV intraensayo fueron 6.0% para la GOT (nivel 25 UI/l) y 6.3% para la GPT (nivel 20 UI/l).

El colesterol total fue valorado por el método colorimétrico a 505 nm CHOD/PAP Trinder Optimizado. GT-Lab Plus, Cod.112515 8.<sup>9</sup> CV intraensayo 1.1% para un nivel de 190 mg/dl.

La gamma-GT se dosó por el método de Szasz modificado (IFCC). Gamma-G-test AA Wiener lab, Cod. 1421402.<sup>10</sup> El CV intraensayo fue de 3.5% para un nivel de 60 UI/l.

La bilirrubina total se determinó por el método espectrofotométrico directo mediante el bilirrubinómetro ELVI 444. CV: 2.3% para un nivel de 4.0 mg/dl.

Los AB se determinaron por el método enzimático colorimétrico a 540 nm mediante la reacción del azul de tetrazolio. Randox, UK.<sup>11</sup> CV: 1.2% para un nivel de 10.0 umol/l.

Todas las determinaciones mencionadas excepto la de bilirrubina total se realizaron con un analizador automático marca Technicon RA-XT, Bayer S.A. y a excepción de la determinación de los ácidos biliares (para los cuales no existe aún control de calidad externo), tanto la precisión como la exactitud de los datos emitidos estuvieron en concordancia con nuestros controles de calidad interno (Qualitrol HS N Merck Química, Alemania, Cod. 1.10932, lote 441 y Lipocheck Nivel I Biorad) y Externo (C.E.M.I.C.).

### Elaboración estadística

Se utilizaron los tests de Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilks y Lilliefors para normalidad de la distribución (Ho: distribución Normal).

Programa estadístico: Statistica (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

**Tabla 1.** Valores de referencia en embarazadas normales\*

Fosfatasa alcalina	150 – 450 UI/l
GOT	Hasta 32 UI/l
GPT	Hasta 32 UI/l
Colesterol	160 – 280 mg/dl
Bilirrubina total	Hasta 1.0 mg/dl
Gamma - GT	7 - 32 UI/l

\* Valores de Referencia de la Maternidad Sardá (1997; datos no publicados).

### Resultados

El estudio incluyó 65 pacientes enviadas para el control de la rutina del tercer trimestre que no presentaban patología previa. De esas 65 embarazadas, 40 cumplieron con la totalidad de los criterios bioquímicos de normalidad luego de realizadas todas las determinaciones. Las edades gesta-

**Tabla 2:** Parámetros bioquímicos en embarazadas normales del Tercer Trimestre (H.M.I. R. Sardá, 1999, n= 40)

Parámetro Bioquímico	Media	DS	ES	5° Perc.	95° Perc.
Edad Gestacional (semanas)	32.1	12.9	0.47	28.2	37.6
FA (UI/l)	294	92.9	14.7	177	472
GOT (UI/l)	15.2	3.4	0.54	10.5	21.5
GPT (UI/l)	14.8	5.7	0.90	10	26
Colesterol Total (mg/dl)	224	30.3	4.8	177	270
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.70	0.07	0.01	0.60	0.82
Gamma- GT (UI/l)	17.5	5.1	0.81	10	26
<b>Ac. Biliares (umol/l)</b>	<b>3.0</b>	<b>1.7</b>	<b>0.27</b>	<b>1.0</b>	<b>6.1</b>

cionales estaban comprendidas entre 28 y 39 semanas de gestación (tercer trimestre). La edad gestacional fue calculada combinando la fecha de última menstruación (FUM) y ecografía precoz.

En la *Tabla 1* se exhiben los Valores de Referencia para el tercer trimestre de los parámetros analizados: fosfatasa alcalina, GOT, GPT, bilirrubina total, gamma-GT y colesterol total.

En la *Tabla 2* se muestran los valores bioquímicos en la muestra de 40 embarazadas normales estudiadas, incluyendo la determinación de ácidos biliares en esas mismas pacientes.

En la *Figura 1* se puede observar la distribución de los casos estudiados según la edad gestacional, siendo ésta gaussiana o normal, mostrando un leve sesgo positivo.

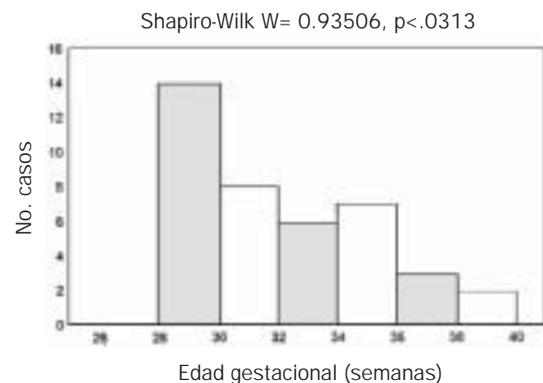
La *Figura 2* muestra la distribución de los valores de ácidos biliares (en  $\mu\text{mol/l}$ ), siendo su mediana de 2,65  $\mu\text{mol/l}$  (rango 0,7-6,5).

Al relacionar los valores de los ácidos biliares con la edad gestacional se halló un coeficiente de correlación de Pearson muy bajo ( $r: 0,20$ ) y estadísticamente no significativo ( $p: 0,216$ ) además de una gran dispersión de los valores a través del rango de edades gestacionales (*Figura 3*). El coeficiente de determinación ( $R^2: 4,0\%$ ) nos informa que es escasísima la contribución de la edad gestacional a la variabilidad de los valores de ácidos biliares.

## Discusión

Aunque la función hepática es habitualmente normal en la gestación, las hepatopatías se presentan en 1 de cada 10 embarazos, por lo cual el

**Figura 1.** Distribución de la edad gestacional (Sardá 1999; n= 40)



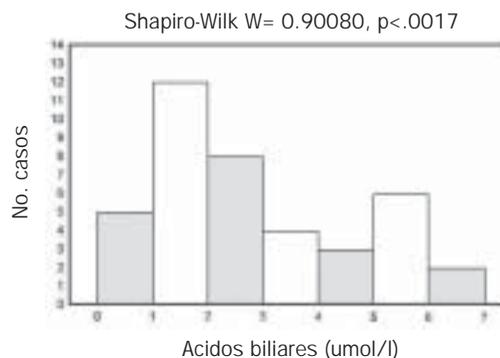
primer paso para interpretar los resultados de laboratorio consiste en diferenciar normalidad de anormalidad.

Dado que durante la gestación ocurren cambios hepáticos fisiológicos, debe delimitarse una apropiada línea de corte para distinguir entre una verdadera enfermedad hepática de las variaciones normales de la función hepática. Por otra parte debe quedar claro que no toda embarazada que presenta cambios en su perfil bioquímico hepático sufre una hepatopatía.

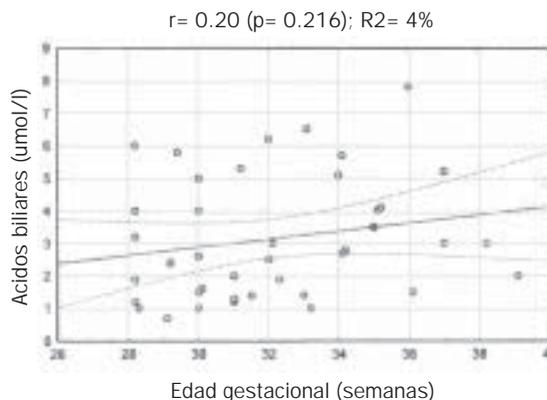
Por esta razón estimamos los valores de referencia para nuestro laboratorio de los parámetros de origen hepático correspondientes al tercer trimestre de embarazo, (*Tabla 2*).

Como se puede observar en la *Tabla 1*, el cambio más significativo en los valores de referencia de la embarazada con respecto a la no gestante se

**Figura 2.** Distribución de los ácidos biliares (Sardá 1999; n= 40)



**Figura 3.** Recta de regresión (y su IC 95%) de ácidos biliares sobre la edad gestacional. (Sardá 1999; n= 40)



presenta en la actividad de la fosfatasa alcalina sérica, la cual aumenta progresivamente en la última mitad de la gestación.

La fosfatasa alcalina es a menudo considerada una enzima hepática, pero el exceso en la última parte del embarazo se origina en la placenta en desarrollo.

Los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina no han sido considerados como un buen parámetro auxiliar en el diagnóstico de la colestasis gravídica y esta baja sensibilidad puede deberse a una utilización inadecuada de los valores de referencia, razón por la cual trabajamos con valores propios calculados y usados corrientemente en nuestro laboratorio.

## Conclusiones

Debido a que la fisiopatología de la colestasis intrahepática del embarazo está aún sin resolver, las terapias han sido empíricas y las controversias sobre el tratamiento y seguimiento continúan en discusión, consideramos el establecimiento de los valores de referencia de los ácidos biliares séricos para nuestra población como de gran utilidad y que los mismos constituyen un paso fundamental para el correcto manejo de las hepatopatías de la gestación.

## Bibliografía

1. Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-6.
2. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *An Estrogen Related Disease. Sem Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
3. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Sjoval J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-57.
4. Reyes H, Ribalta J, González MG et al. Sulfobromophthalein clearance tests before and after ethinil estradiol administration in men and women with familiar histories of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol* 1981; 81:226-31.
5. Reyes-Romero MA: Are changes in expression of actin genes involved in estrogen-induced cholestasis? *Med Hypothes* 1990; 32: 39-43.
6. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology*,1998; 22: 104-11.
7. The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 33: 291-306.
8. IFCC- *Clin. Chem Acta* 105. 1980. 147F.
9. Trinder P *Ann. Clin. Biochem* 1969 6, 24 .
10. IFCC-J. *Clin Chem. Clin. Biochem* 1983 21:633.
11. Mashige F, Tanaka N, Maki A, Kamei S, Yamanaka M *Clin Chem* 1981; 27: 1352-56.

## LA INICIATIVA DEL HOSPITAL AMIGO DEL NIÑO: ¿DÓNDE LA PRÓXIMA?

B. Chalmers. Commentary. *The Baby Friendly Hospital Initiative: where next?*  
*BJOG* 2004; 111: 198-199.\*

---

La iniciativa de Hospital Amigo del Niño de OMS-UNICEF (Baby Friendly Hospital Initiative – BFHI),<sup>1</sup> ha promovido el conocimiento acerca de las necesidades de los lactantes sobre la leche materna y de las madres sobre el acto de amamantar, pero podría hacer mucho más. Esta debería extenderse en dos direcciones: en la unidad de cuidados intensivos neonatales y en las experiencias que llevan al momento del nacimiento y a la iniciación de la lactancia. La lógica es sencilla. Amamantar es tan esencial para los recién nacidos pretérmino o enfermos como para los niños sanos de término. No es realista pensar que las madres de recién nacidos tengan una lactancia exitosa cuando su experiencia del parto ha sido mala, tanto obstétrica como psicológicamente.

El BFHI en gran parte no ha logrado abordar estos temas.

### Lactancia materna *versus* atención perinatal

El BFHI se desarrolló hace casi 15 años. Consta de 10 pasos para apoyar las prácticas para lograr una lactancia exitosa.<sup>1</sup> (Tabla 1)

Estas prácticas estaban sobreimpuestas a las prácticas vigentes en ese momento. Los cuidados de rutina se alteraban solamente si el fin era brindar mayor contacto entre la madre y el niño (Pasos 4, 5 y 7) y brindar técnicas de amamantamiento más efectivas (Pasos 1, 2, 3, 6, 8, 9 y 10). Estas prácticas no invadieron la práctica obstétrica ni la de las parteras, con excepción de que exigían que las madres estuvieran informadas

acerca de los beneficios de la lactancia materna y su manejo (Paso 3).

Simultáneamente a la implementación del BFHI, el aumento de la medicalización del parto fue pasado por alto. Las prácticas como el parto operatorio, el uso de la anestesia epidural o la analgesia farmacológica para el parto, la posición supina y las

---

#### Tabla 1

1. Tener una política escrita sobre lactancia materna que se comunique sistemáticamente a todo el personal de atención de salud.
  2. Adiestrar a todo el personal de atención de salud en las aptitudes necesarias para implementar esta política.
  3. Informar a todas las mujeres embarazadas acerca de los beneficios y del manejo de la lactancia materna
  4. Ayudar a las madres a que comiencen con la lactancia materna media hora después del nacimiento.
  5. Mostrar a las madres cómo amamantar y cómo mantener la lactancia aunque deban separarse de sus niños.
  6. No darles a los recién nacidos alimentos o bebidas diferentes de la leche materna, a menos que se indique médicamente
  7. Brindar alojamiento conjunto madre-bebé –permitirles a las madres y sus niños estar juntos– 24 horas al día.
  8. Promover la lactancia materna a libre demanda.
  9. No darles mamas artificiales ni chupetes a los lactantes que amamantan.
  10. Fomentar el establecimiento de grupos de apoyo de lactancia materna e indicar a las madres que asistan a ellos luego del alta hospitalaria.
- 

\* Resumen traducido al español y publicado en *Novedades del CLAP*, 2004 (38): 12-15.

prácticas inapropiadas como la episiotomía o la evaluación del cuello uterino de rutina después del parto a menudo han prosperado, su repercusión sobre la lactancia materna. El BFHI no puso énfasis en la sensibilidad de los trabajadores de la salud a las necesidades emocionales de las mujeres, tampoco en la continuidad de la atención ni en el apoyo psicoemocional durante el trabajo de parto o en el periodo posparto. Por alguna razón, se esperaba que las mujeres estuvieran por encima de estas experiencias con frecuencia desagradables para experimentar la magia de “la unión” y amamantar alegremente y con éxito. Los reportes de las mujeres muestran que esto es difícil de lograr. Encuestas en gran escala acerca de las percepciones de las mujeres con respecto a sus experiencias del parto<sup>2,5</sup> apoyan la conclusión de que las mujeres encuentran que cualquier intervención durante el parto es innecesaria y que la falta de sensibilidad de los prestadores de asistencia es una causa de distrés emocional.

Se está atrasado en el tiempo en el tema de escuchar a las mujeres y ejecutar los cambios necesarios para mejorar su experiencia perinatal. Cuando el BFHI comenzó, aún no estaban disponibles recursos como las *Revisiones Cochrane* y *Atención Efectiva en el Embarazo y Parto*,<sup>6</sup> que proporcionan guías clínicas basadas en evidencias para una atención apropiada. Estos recursos ahora hacen factible emprender una reforma de las prácticas de atención perinatal. Tales reformas están siendo introducidas por iniciativas como la Iniciativa para un Parto Mejor en Sudáfrica, el Programa Proquali en el Noreste de Brasil, el Programa Gold Star en Egipto, la Iniciativa de Clínicas y Hospitales Amigos de la Madre en Estados Unidos y el Programa propuesto de Distinción de Maternidades iniciado por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) en Uruguay.<sup>7</sup>

### **Los recién nacidos enfermos y de pretérmino necesitan de lactancia materna tanto como el lactante normal de término**

El BFHI se dirigió inicialmente al recién nacido de término normal. Esto era comprensible en un primer momento; sin embargo, el continuar con la renuencia a extender esta práctica al niño pretérmino y enfermo ha llevado a la idea que la lactancia materna no es realmente posible para estos niños y que los sustitutos de la leche materna actuales

para los niños pretérmino son realmente la mejor práctica. Esta asunción no es cierta.

La experiencia de tener un niño en una unidad especial de cuidado es traumática tanto para los padres como para los niños. Típicamente se caracteriza por la separación de la madre y el niño, el contacto limitado entre ellos, especialmente el contacto piel con piel, y la alimentación con sustitutos de la leche materna, ya sea en forma completa o sumado a la leche materna. En la mayoría del mundo industrializado, estas prácticas se aceptan como los medios esenciales de prestar atención óptima al recién nacido enfermo o pretérmino.

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) no tienen que organizarse de esta manera. En el libro *Atención Perinatal Humanitaria*<sup>8</sup> Levin y Beverly Chalmers sugieren que habría beneficios médicos y psicosociales si los niños en UCIN se internaran junto con sus madres, fueran cuidados predominantemente por ellas, con un contacto piel con piel extenso, un enfoque lo menos medicalizado posible y con lactancia materna directa con o sin asistencia tecnológica.

Es tiempo de desarrollar prácticas que incorporen tanto el uso apropiado de la tecnología como también satisfagan las necesidades de los bebés enfermos y pretérmino, sus madres y sus familias de una manera más humanitaria y sensible. Estas prácticas también deben promover firmemente la lactancia materna de los lactantes enfermos y pretérmino como el mejor comienzo biológico y psicológico a sus vidas. La OMS de Europa ha estado propugnando el enfoque a la atención neonatal esbozada en el libro mediante su Programa Prioridades en la Atención Perinatal.

### **Expandiendo el BFHI**

El BFHI debería haber incorporado una atención obstétrica más humanitaria e incluido estas prácticas en el entorno de cuidados intensivos neonatales hace unos años, cuando estuvo como número uno. Quizá ya sea demasiado tarde para que el BFHI emprenda esta ampliación. Quizás, se necesita un nuevo programa nuevo que tenga como su meta primaria un enfoque más humanitario a todos los aspectos de la atención perinatal. Debe ir más allá del parto o la atención neonatal e incorporar un cambio fundamental en toda práctica médica: uno que recalque no solamente temas de sustancia biológica sino también psicológica, así como también inquietudes sociales y culturales.

Quizás, esto sea ciencia ficción médica. Entretanto, la autora establecerá iniciativas que mejoren la atención tanto obstétrica como neonatal. El BFHI debe hacer su parte.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Special Role of Maternity Services. A Joint WHO/UNICEF Statement. Geneva: WHO, 1989.
2. Brown S, Lumley J. Satisfaction with care in labor and birth: a survey of 790 Australian women. Birth 1994;21: 4-13.
3. Calder A, Purton P. Maternity Care Matters: An Audit of Maternity Services in Scotland 1998. Aberdeen: Scottish Program for Clinical Effectiveness in Reproductive Health and Douglas Baird Centre for Research on Women's Health, 1999.
4. Chalmers B. The development of a survey to assess women's knowledge, experiences and practices during pregnancy, birth and the early post-partum months, and perceptions of perinatal care, in Canada: proposed plan. Unpublished Health Canada document, 2000 (April).
5. Garcia J, Redshaw M, Fitzsimmons B, Keene J. First Class Delivery: A National Survey of Women's Views of Maternity Care. London: Audit Commission for local authorities and the National Health Service in England and Wales, 1998.
6. Chalmers I, Enkin M, Kierse M. Effective Care in Pregnancy and Childbirth. Oxford: Oxford University Press 1989.
7. Centre for Latin American Perinatology (CLAP). Evidence-based, and humane, perinatal care in Latin America and the Caribbean: A continuing distinction programme for maternity hospitals. Uruguay: Unpublished CLAP document, 2002.
8. Chalmers B, Levin A. Humane Perinatal Care. Tallinn, Estonia: TEA Publishers, 2001
9. World Health Organization. Essential Antenatal, Perinatal and Postpartum Care. Module 18: Care of the Baby at Birth and Resuscitation. Copenhagen: WHO, 2002: 276-288.

*"Los centros de decisión en los que se forja el camino de la investigación científica y técnica están limitados a aquellos lugares donde se concentra la capacidad de decidir las temáticas sobre las que se ha de investigar y la forma de asignar los correspondientes recursos".*

**CÉSAR NOMBENZA**  
**(ABC, MADRID, 2002)**