

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“CORTICOIDES ANTENATALES COMO FACTOR PROTECTOR DE
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO
PESO EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA”

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

AUTOR:

M.C. GERMÁN GENARO CERNA TORRES

ASESOR:

M.C MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

CAJAMARCA – PERÚ

2022

I. GENERALIDADES

1. TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“CORTICOIDES ANTENATALES COMO FACTOR PROTECTOR DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA”

2. NOMBRES Y APELLIDOS DEL AUTOR

GERMÁN GENARO CERNA TORRES

3. ESPECIALIDAD

PEDIATRÍA

4. NOMBRE DEL ASESOR

MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

MEDICO ASISTENTE DE PEDIATRIA – HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA

5. TIPO DE INVESTIGACIÓN

ANALÍTICO, OBSERVACIONAL DE COHORTES RETROSPECTIVAS

6. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA – SERVICIO DE UCI NEONATAL

7. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

CAJAMARCA – BARRIO MOLLEPAMPA – HRDC

8. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

FECHA DE INICIO: 1 DE ENERO DEL 2020

FECHA DE TERMINO: 31 DE ENERO DEL 2021

10. RECURSOS DISPONIBLES:

- Recursos humanos: Médico residente de pediatría, informático, asistente
- Recursos materiales: Computadora, celular, Tablet, internet, productos de escritorio
- Infraestructura: Local de estudio
- Servicios, movilidad, impresiones, procesamiento de datos, encuadernación

11. PRESUPUESTO

RUBROS	PARCIAL	TOTAL
A) Recursos Humanos	S/.	S/.
Asesor.....	500.00	
Informático.....	300.00	
Asistente.....	300.00	1 100.00
B) Bienes	S/.	S/.
Material de escritorio.	100.00	
Plumones.....	20.00	
Corrector.....	10.00	
Lapiceros.....	10.00	140.00
C) Servicios	S/.	S/.
Movilidad.....	100.00	
Tipeo e impresión....	120.00	
Revisión ortográfica...	50.00	
Copiado.....	60.00	330.00
		Total = S/. 1 570.00

12. PRESUPUESTO

Autofinanciado

II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

2.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La hemorragia intraventricular es conceptualizada como aquella hemorragia que se origina en la matriz germinal y se localiza dentro de los ventrículos y en la sustancia periventricular, representa la complicación neurológica más importante del recién nacido pretérmino de muy bajo peso al nacer. Dado que estos niños nacen en un momento crítico del desarrollo del cerebro, pueden desarrollar discapacidades neurológicas, sensoriales, cognitivas y motoras a corto y largo plazo dependiendo de la gravedad de la hemorragia basada en la extensión del sangrado, confinado solo a la matriz germinal o extendiéndose al sistema ventricular adyacente generando su dilatación o compromiso de la sustancia blanca ⁽¹⁾. La incidencia de la hemorragia intraventricular está relacionada con la madurez del feto, reflejada por la edad gestacional y el peso al nacer, sin embargo, su importancia no solo radica en su incidencia y mortalidad significativa, sino también en sus secuelas como parálisis cerebral, déficit neurosensorial, ceguera, sordera y crisis epilépticas en los neonatos afectados. La mayoría de casos de hemorragia intraventricular son detectables en las primeras 24 horas después del nacimiento; por lo tanto, las intervenciones para prevenir la hemorragia intraventricular deben centrarse en el manejo prenatal de las mujeres embarazadas ⁽²⁾.

Los glucocorticoides regulan distintos procesos fisiológicos en el feto en desarrollo, en particular aceleran la maduración de los órganos que permiten que el feto sobreviva fuera del útero. En los recién nacidos prematuros, el feto en desarrollo no recibe suficiente exposición a glucocorticoides endógenos en el útero para el desarrollo adecuado sus órganos por lo que se predispone al desarrollo de complicaciones que incluyen la hemorragia intraventricular, el síndrome de dificultad respiratoria y la enterocolitis necrotizante. Los glucocorticoides antenatales han mostrado un posible efecto sobre el sistema nervioso central al aumentar la cobertura de pericitos en la vasculatura de la matriz germinal, disminuyendo la frecuencia de la hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros, además se sabe que los glucocorticoides producen efectos vasoconstrictores importantes en el

cerebro del feto, gracias a lo cual brindan protección contra la hemorragia intraventricular en condiciones asociadas a vasodilatación como la hipercapnia (3)(4).

En la actualidad existen pocos estudios poblacionales en relación a la hemorragia intraventricular, y en casi todos solo se detalla los factores de riesgos asociados a estos, más no los factores protectores. El uso de corticoides antenatales asociados a la prevención de hemorragia intraventricular constituyen un gran avance a nivel internacional como nacional, sin embargo, actualmente no existen datos estadísticos en nuestro país y sobre todo en nuestra localidad.

Un estudio de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano analizó los datos de 9.575 neonatos de muy bajo peso al nacer nacidos entre las 22 y 28 semanas de gestación e informó la incidencia de hemorragia intraventricular en aproximadamente el 20% al 25%.⁽⁵⁾ Según datos de Vermont Oxford Network, basados en 247,392 bebés de muy bajo peso al nacer nacidos entre 2009 y 2013, la incidencia de hemorragia intraventricular de cualquier grado es del 24% al 26%.⁽⁶⁾ También se informó una disminución en la hemorragia intraventricular grave en un estudio de 2018 que examinó los datos de más de 44.000 bebés nacidos con menos de 32 semanas de gestación durante un período de 10 años, las tasas de hemorragia intraventricular grave disminuyeron de 9,7% en 2005 a 5,9% en 2015⁽⁷⁾. En Latinoamérica un estudio realizado en Venezuela de cohorte retrospectiva en la maternidad Concepción Palacios en neonatos de muy bajo peso al nacer encontraron una incidencia de hemorragia intraventricular de cualquier grado es de 30%⁽⁴⁾. En nuestro país Lizama⁽⁸⁾ en un estudio observacional, retrospectivo, realizado en el servicio de Neonatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú; determinó la incidencia general de hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso que fue 33,53% por año. A nivel local Cabanillas⁽⁹⁾ en un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el servicio de neonatología del Hospital Regional de Cajamarca determino que la incidencia de hemorragia intraventricular es de 11.8 por cada 100 recién nacidos vivos. La hemorragia intraventricular puede generar discapacidad neurológica es por ello la importancia de determinar cómo prevenir esta patología, el objetivo de este estudio es evaluar la correlación entre los glucocorticoides prenatales y la

hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021.

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Son los corticoides antenatales un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021?

2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

- Determinar si los corticoides antenatales son un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021

Objetivos Específicos:

- Identificar la prevalencia de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021
- Establecer si la dosis incompleta de corticoides antenatales son un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021
- Precisar cuál es el grado más frecuente de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021

2.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca es un centro de referencia a nivel de la región Cajamarca para el manejo de la patología neonatal adjudicada, a pesar de ello hasta el momento no cuenta con un perfil de factores protectores para hemorragia intraventricular en el recién nacido de muy bajo peso al nacer, el cual servirá para determinar la frecuencia, así como intervenciones para disminuir la frecuencia de esta patología, mejorando el manejo y pronóstico de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer.

2.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Limitaciones de tiempo, por cuanto al persistir la pandemia del Covid-19, no se pueda cumplir con el cronograma de trabajo establecido.

2.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se recogerá información necesaria de cada paciente, de forma anónima, por medio de las historias clínicas sin transgredir los derechos de los mismos en el servicio de UCI Neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca previa autorización correspondiente firmada por la institución pública, además se hará firmar a los padres del niño una hoja de consentimiento informado manteniéndose la confidencialidad y discreción del caso en el uso de la información.

Ver Anexo 02

III. MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Yeo K, Thomas R, Chow S et al. ⁽¹¹⁾ realizaron un estudio de cohorte poblacional desarrollado con una población de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional en la red neonatal de Australia desde 1995 hasta el 2012. Con el objetivo de describir la tendencia y los factores de riesgo de hemorragia intraventricular grave en lactantes menores de 32 semanas de edad gestacional. Concluyeron que el uso de esteroides antenatales se asoció a menor incidencia de desarrollar hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional (AOR 1.7, 95% CI 1.5 to 1.9)

Handley S. Passarella M. Lee H. et al. ⁽⁷⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectiva, desarrollado con lactantes entre 22 a 32 semanas de edad gestacional nacidos en hospitales de California Perinatal Quality Collaborative entre 2005 y 2015, con el objetivo de determinar la incidencia de hemorragia intraventricular grave así mismo como identificar los factores de riesgos y de protección asociados a la hemorragia intraventricular. Concluyeron que la exposición a esteroides prenatales y una disminución de la intubación en sala de partos fueron factores asociados a una disminución en las probabilidades de desarrollar hemorragia intraventricular 19,4% (IC del 95% 13,9% -27,5%) y 27,3% (95% CI 20,3% -39,2%), respectivamente

Almeida B. Rios L. Araujo E. et al. ⁽¹²⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, desarrollado con 184 recién nacidos prematuros ingresados al Hospital Universitario de Nordeste de Brasil entre enero del 2008 y diciembre del 2012, con el objetivo de evaluar la correlación entre los corticoides prenatales y la hemorragia intraventricular mediante la ecografía transfontanelar. Encontraron que 57% de recién nacidos prematuros recibieron corticoides antenatales y de estos 20 % presentaron alteraciones hemorrágicas intraventriculares, en el caso de las madres que no recibieron corticoides 26% de los recién nacidos prematuros presentaron hemorragia peri-intraventricular. Se concluyó que la administración de corticoides a la madre ($p=0.048$) para la maduración pulmonar

fetal mostro un efecto protector contra la hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros.

Moreira W. Sasso A. Corona V. et al. ⁽⁴⁾ realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo, desarrollado con una población de 213 recién nacidos prematuros que ingresaron al Hospital de Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela. Con el objetivo de establecer la utilidad de los corticoesteroides en la prevención de la hemorragia intraventricular en neonatos pretérmino. La muestra fue conformada por 213 niños de los cuales el 37% no recibieron corticoides y el 63% si recibieron corticoides antenatales. En el grupo que se administró corticoides antenatales se encontró que 84% no presentaron hemorragia intraventricular, en pacientes que se administró dosis completa de corticoesteroides solo el 1% presentó la complicación hemorrágica, mientras que 61% con dosis incompleta si registraron la alteración. Se concluyó que el resultado es estadísticamente significativo cuando se relaciona uso de esteroides y la ausencia de hemorragia intraventricular $p < 0.000001$. Odds Ratio = 0.14; (I.C.95%: 0.077, 0.281).

Wei J. Catalano R. Profit J. et al ⁽¹³⁾ realizaron un estudio transversal analítico utilizando datos de la California Perinatal Quality Care Collaborative durante 2007-2013 en prematuros menores de 32 semanas. Con el objetivo de evaluar el efecto de los esteroides prenatales sobre la hemorragia intraventricular, estratificado por edad gestacional. La muestra fue conformada por 25.979 lactantes de muy bajo peso al nacer. Concluyeron que el uso de esteroides prenatales se asoció a una reducción en la incidencia de cualquier grado de hemorragia intraventricular (OR = 0.51, IC del 95%) y una reducción en la incidencia de hemorragia intraventricular grave (OR = 0,62, IC 95%), esta asociación se encontró en las edades gestacionales que van desde las 22 a las 29 semanas.

Lee B. Stoll B. McDonald S. et al ⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectiva, donde se estudiaron lactantes de entre 400 a 1500 gramos de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, Kennedy Shriver, Estados Unidos. Con el objetivo de determinar la eficacia en la prevención de resultados adversos neonatales entre

los lactantes de muy bajo peso al nacer que estuvieron expuestos a dexametasona, betametasona o ninguno de los esteroides. Concluyeron que, en comparación con la ausencia de esteroides prenatales, hubo tendencias de un riesgo reducido al desarrollo de hemorragia periventricular y leucomalacia periventricular, además hubo tendencias de mayores riesgos asociados con la dexametasona en comparación con la betametasona en el riesgo de muerte neonatal y retinopatía del prematuro grave (OR: 2.42; 95% CI: 1.49–3.91)

Cabanillas C. ⁽⁹⁾ realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico de casos y controles desarrollado con una población conformada por recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante los años 2016- 2017, con el objetivo de determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuro de muy bajo peso al nacer. Concluyendo que el uso de corticoides antenatales como factor protector de hemorragia intraventricular no se pudo demostrar (OR=1.25 p= 0,753)

Pino J. ⁽¹⁵⁾ realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles, con el objetivo de determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular en recién nacidos de menos de 1500 gramos nacidos en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, Perú en el periodo 2012-2014. Concluyó que el peso al nacer inferior a 1000 g (OR = 7,85; p < 0,05), la edad gestacional < 28 semanas (OR = 6,77; p < 0,05), la necesidad de ventilación mecánica (OR = 3,91; p < 0,05) y la falta de uso de corticoides (OR = 2,23; p = 0,04) como factores de riesgo de hemorragia intraventricular en recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos.

Figueroa C. ⁽¹⁶⁾ realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles, con el objetivo de determinar la incidencia y factores de riesgo de hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante los años 2012-2013. Obteniendo como resultado 35 casos de hemorragia intraventricular confirmados por ecografía transfontanelar. Llegando a la conclusión: la incidencia de hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino fue de 17.3%. los casos más frecuentes fueron de hemorragia intraventricular Grado II. El sexo

masculino, el peso al nacer menor de 1000 g., el uso de surfactante y la ausencia de corticoide prenatal en la madre son factores de riesgo independientes de desarrollo de hemorragia intraventricular.

3.2 BASES TEÓRICAS

Definición:

La hemorragia de la matriz germinal-intraventricular es la forma más común de hemorragia intracraneal en los recién nacidos. La hemorragia de la matriz germinal se encuentra en la región altamente vascularizada del cerebro en desarrollo conocida como matriz germinal subependimaria, un área de la que se originan las células precursoras neuronales gliales del sistema nervioso central. Cuando el sangrado de la región subependimaria se extiende a los ventrículos laterales, el sangrado se clasifica como hemorragia intraventricular. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽¹⁷⁾

Epidemiología:

Se ha demostrado bien que la incidencia y la gravedad de la hemorragia intraventricular aumenta inversamente proporcional a la edad gestacional. Según datos de Vermont Oxford Network ⁽⁶⁾, basados en 247,392 bebés de muy bajo peso al nacer nacidos entre 2009 y 2013, la incidencia de la hemorragia intraventricular de cualquier grado es del 24%, según el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano ⁽⁵⁾, el estudio de la Neonatal Research Network publicado en 2010 analizó los datos de 9.575 neonatos de muy bajo peso al nacer nacidos entre las 22 y las 28 semanas de gestación y notificó la incidencia de la hemorragia intraventricular en aproximadamente un 20% a un 25%. Afortunadamente, los autores también observaron una reducción en la incidencia de hemorragia intraventricular grave en bebés con muy bajo peso al nacer del 19% en 1993 al 15% en 2012. Nuevamente, también se informó una disminución en la hemorragia intraventricular grave en un estudio de 2018 que examinó los datos de más de 44.000 bebés nacidos con menos de 32 semanas de gestación durante un período de 10 años; las tasas de hemorragia intraventricular severa disminuyeron del 9,7% en 2005 al 5,9% en 2015 ⁽⁷⁾. En 2014, una revisión sistemática y un metanálisis del momento de la hemorragia intraventricular en lactantes prematuros encontró que casi la mitad de los casos de hemorragia intraventricular ocurrieron en las primeras 6 horas después del

nacimiento mientras que el 38% de los casos se diagnosticaron después de las 24 horas de vida. Para el día 4 después del nacimiento, casi el 90% de las lesiones de HIV son detectables ⁽¹⁸⁾.

Etiopatogenia:

La hemorragia intraventricular normalmente se inicia en la matriz germinal, que es una colección ricamente vascularizada de células precursoras neuronales-gliales en el cerebro en desarrollo. La patogenia de la hemorragia es multifactorial y se atribuye principalmente a la fragilidad intrínseca de la vasculatura de la matriz germinal y la alteración del flujo sanguíneo cerebral. La microvasculatura de la matriz germinal es frágil debido a la abundancia de vasos sanguíneos angiogénicos que exhiben escasez de pericitos, inmadurez de la lámina basal y tienen una cobertura de los extremos de los astrocitos deficiente en proteína acida fibrilar glial. Estos factores contribuyen a la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal. La fluctuación en el flujo sanguíneo cerebral es el resultado de una amplia gama de causas de inestabilidad respiratoria y hemodinámica asociada con los bebés prematuros lo que ocasiona niveles elevados de VEGF y angiopoyetina-2 que activan una angiogénesis rápida en la matriz germinal, la elevación de estos factores de crecimiento puede atribuirse a una hipoxia relativa de la matriz; varios factores de riesgo que incluyen parto vaginal, puntuación de Apgar baja, síndrome de dificultad respiratoria grave, neumotórax, hipoxia, hipercapnia, convulsiones, conducto arterioso persistente, infección y otros, predisponen al desarrollo de hemorragia intraventricular. Estos factores de riesgo parecen inducir la hemorragia intraventricular principalmente al alterar el flujo sanguíneo cerebral ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente el 25-50% de las hemorragias intraventriculares de la matriz germinal son asintomáticas. Generalmente, se encuentran hemorragias de bajo grado en estos neonatos que son diagnosticados durante exámenes de rutina. En bebés con hemorragia intraventricular grave, se pueden observar cambios en el nivel de conciencia, síntomas cardiopulmonares, una reducción repentina del hematocrito, acidosis e hipoglucemia / hiperglucemia. A veces, la hiperbilirrubinemia que no se puede explicar de otra manera y que persiste,

puede ser el primer signo de la hemorragia intraventricular en el período inicial de hemorragia. En la exploración física se pueden encontrar fontanela tensa, hipotonía, letargia, ángulo poplíteo estrecho y convulsiones. Debe tenerse en cuenta que se puede observar una liberación inapropiada de hormona antidiurética en estos bebés ⁽²⁰⁾.

Los lactantes prematuros con hemorragia moderada a grave tienen un alto riesgo de hidrocefalia poshemorrágica, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral y retraso mental, mientras que los lactantes con hemorragia intraventricular leve tienen riesgo de discapacidades del desarrollo. Aproximadamente el 45-85% de los bebés prematuros con hemorragia intraventricular de moderada a grave desarrollan déficits cognitivos importantes y aproximadamente el 75% de estos bebés necesitan educación especial en la escuela ⁽²¹⁾.

Diagnóstico:

El ultrasonido transfontanelar es la técnica más idónea para evaluar la hemorragia intraventricular en el RN pretérmino. En este caso es capaz de identificar toda la amplitud de la hemorragia, desde su localización en la matriz germinal subependimaria, hasta su máximo grado de invasión intraventricular y delimitar, si existiese, el infarto hemorrágico periventricular. Basándose en ello, se han establecido múltiples clasificaciones en grados de gravedad. La evaluación del grado de hemorragia intraventricular se basa en la clasificación de Papile: ⁽¹²⁾⁽²⁰⁾.

- Grado I: hemorragia restringida a la matriz germinal subependimaria
- Grado II: hemorragia subependimaria e intraventricular, sin dilatación ventricular que llena del 10 al 50% del ventrículo
- Grado III: hemorragia subependimaria de la matriz germinal, hemorragia intraventricular y dilatación ventricular que llena el ventrículo más del 50%
- Grado IV: hemorragia parenquimatosa asociada a dilatación intraventricular.

Se recomienda el cribado con ecografía craneal en todos los bebés prematuros nacidos antes de la semana 32 de gestación y en todos los bebés de alto riesgo nacidos después de la semana 32 de gestación que sean clínicamente inestables y tengan hallazgos neurológicos ⁽²⁰⁾.

Tratamiento:

No existe un tratamiento específico para la hemorragia intraventricular, el ajuste de la hemodinámica, proporcionar una óptima oxigenación y ventilación, soporte hídrico y nutricional, controlar las convulsiones y aplicaciones dirigidas a las complicaciones, constituyen el tratamiento ⁽²⁰⁾.

Prevención:

La mayoría de los casos de hemorragia intraventricular son detectables en las primeras 24 horas después del nacimiento; por lo tanto, las intervenciones para prevenir la hemorragia intraventricular deben centrarse en el manejo prenatal de las mujeres embarazadas y el manejo de la sala de partos. Las intervenciones obstétricas, incluidos los corticosteroides prenatales, el transporte materno en lugar del infantil, y posiblemente el parto por cesárea electiva, se han asociado con un menor riesgo de hemorragia intraventricular. Intervenciones neonatales en la sala de partos, incluido el pinzamiento tardío del cordón o el ordeño del cordón umbilical, mantenimiento de la normotermia, evitando fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral, y el manejo óptimo de la ventilación se asocia con un menor riesgo de hemorragia intraventricular ^{(2) (17) (22)}.

Existen intervenciones perinatales claras que ayudan a reducir la incidencia de hemorragia intraventricular. Las mujeres que están en riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días deben recibir glucocorticoides prenatales para la inducción de la madurez fetal. Se ha demostrado que esta práctica reduce la mortalidad y morbilidad neonatal en general. También se ha demostrado que la administración de esteroides prenatales reduce de forma independiente el riesgo de hemorragia intraventricular, así como la gravedad y frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria, la necesidad de asistencia respiratoria, la incidencia de enterocolitis necrotizante y las infecciones sistémicas en las primeras 48 horas después del nacimiento. El efecto de maduración de los esteroides prenatales en los órganos de un feto en desarrollo es complejo y se sigue estudiando. Se ha convertido en un estándar de atención que las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro inminente reciban betametasona o dexametasona ⁽²⁾⁽²²⁾.

IV. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.1. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hi. Los corticoides antenatales son un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021

Ho. Los corticoides antenatales no son un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020- enero 2021

4.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

• **Variable Dependiente:** Hemorragia intraventricular; hemorragia que se origina en la matriz germinal y se localiza dentro de los ventrículos y en la sustancia periventricular ⁽¹⁾.

• **Variable Independiente:** Corticoides antenatales; uso de Betametasona 12mg cada 24horas por 2 dosis en mujeres con riesgo de parto prematuro ⁽²³⁾. Recién nacido prematuro de bajo peso al nacer; recién nacido menor de 37 semanas de edad gestacional que pesa menos de 1500 mg ⁽⁵⁾.

Definición operacional de las variables

Variable	Categoría	Tipo de variable	Escala de medición
Hemorragia intraventricular	Grado I	Cualitativa	Nominal
	Grado II		
	Grado III		
	Grado IV		
Corticoides antenatales	Sí	Cualitativa	Nominal
	No		
Recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer	Sí	Cualitativa	Nominal
	No		

V. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

- Tipo: Observacional
- Nivel: Analítico, Cohorte retrospectivo

5.2 TECNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

DISEÑO DE INVESTIGACION:

- Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo

TECNICA DE MUESTREO

- Probabilístico

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población:

Total, de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en el servicio de UCI Neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero 2020 – enero 2021

Muestra:

Se calculó a partir de la fórmula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{c+1} \sqrt{p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde

n = Tamaño de la muestra

p1 = exposición entre los casos

p2 = exposición entre los controles

Z = Nivel de confianza 95% ($\alpha = 0,05$)

Reemplazando valores en la formula se obtiene

Tamaño muestral

- Grupo de cohorte expuesta = 42
- Grupo de cohorte no expuesta = 42

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cohorte expuesta:

- Recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer que recibieron corticoides antenatales en el servicio de UCI neonatal durante el periodo enero 2020 – enero 2021

Cohorte no expuesta:

- Recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer que no recibieron corticoides antenatales en el servicio de UCI neonatal durante el periodo enero 2020 – enero 2021

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin ecografía transfontanelar
- Pacientes con historias clínicas incompletas
- Recién nacidos pretérmino con peso mayor a 1500 gr.
- Presencia de malformaciones mayores del sistema nervioso central
- Pacientes con restricción del crecimiento intrauterino
- Pacientes con trauma obstétrico
- Pacientes que nacieron de parto domiciliario

5.3 FUENTES Y INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de recolección de datos. Ver anexo 01

5.4 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Se utilizará una ficha de recolección de datos, creada por el investigador de acuerdo a la operacionalización de variables y se incluirá a los pacientes que hayan calificado según los criterios de inclusión y exclusión, utilizándose como fuente a la historia clínica de los pacientes solicitada en el área de estadística del Hospital Regional Docente de Cajamarca

ANALISIS DE DATOS

La información será sistematizada en una base de datos en Microsoft Excel para luego ser analizados y presentados en tablas de contingencia según los grupos en estudio. Para asociar las variables en cuestión; se realizará el análisis estadístico paramétrico de Chi cuadrado para variables independientes y cálculo de Odds Ratio mediante el procesador estadístico SPSS versión 24 adoptándose como nivel de significancia estadística valores de p inferiores a 0,05 ($P < 0,05$)

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Atienza I, Alves P, Lubian S, et al. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the preterm newborn and preclinical models: inflammatory considerations. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov;21(21):8343
2. Lim J, Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors. *Neoreviews.* 2019 Aug;20(8):e452-e463
3. Carson R, Monaghan P, DeFranco D, et al. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. *Steroids.* 2016 Oct;114:25-32
4. Sasso W, Moreira W, Goncalves J, et al. Corticosteroid prevention of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Rev. Latin. Perinat.* 2016 19(4)
5. Stoll B, Hansen N, Bell E, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2016 september; 314(10):1039-1051
6. Back SA, Miller SP. Brain injury in the preterm infant. In: Gleason CA, Juul SE, et al. *Avery's Disease of the Newborn.* 10th ed. Philadelphia, Elsevier; 2018;chap 60:879–884
7. Handley S, Passarella M, Lee H, et al. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort. *J Pediatr.* 2018 september; 200:24-29
8. Lizama, O., Hernández, H., Rivera, F., y Tori, A. Incidencia de la hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso y sus factores asociados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Revista Médica Herediana,* 2014. 25(2), 60-67.
9. Cabanillas C. Incidencia y factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular del recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de uci neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el período agosto 2016- diciembre 2017. Tesis para optar al título de Médico Cirujano. Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca. 2018.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergard M. et al. Preterm birth report. WHO.2012

11. Yeo K, Thomas R, Chow S et al. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:f145-f150
12. Almeida B, Rios L, Araujo E. Antenatal corticosteroid treatment for the prevention of peri-intraventricular haemorrhage in preterm newborns: a retrospective cohort study using transfontanelle ultrasonography. *J Ultrason*. 2017;17:91-95
13. Wei J, Catalano R, Profit J, et al. Impact of Antenatal Steroids on Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatol*. 2016 May; 36(5):352-356
14. Lee B, Stoll B, McDonald S, et al. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006; 117(5):1503-1510
15. Pino J. Incidencia y factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino nacidos en el Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo 2012-2014. Tesis para optar al título de Médico Cirujano. Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional San Agustín de Arequipa. 2015.
16. Figueroa C. Incidencia y factores de riesgo asociados de hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca, años 2012-2013. Tesis para optar al título de Médico Cirujano. Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca. 2014.
17. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2014 January; 67(1):1-8
18. Yaseen S, Al-Aamri M. A systematic review and meta-analysis of timing of early intraventricular hemorrhage in preterm neonates: clinical and research implications. *J Clin Neonatol*. 2014 Apr-Jun; 3(2):76-88
19. Whitelaw A. Core Concepts: intraventricular hemorrhage. *Neo Reviews*. 2018 April. 12(2):e94–e101
20. Özek E, Gülcan K. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(3):215–21

21. Heather J, Ment L, The diagnosis, management and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clin Perinatol. 2010 December; 35(4): 77
22. Romantsik O, Bruschetti M, Ley D, et al. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in preclinical and clinical studies. Neo Reviews. 2019; 20(11):e636- e652
23. Soares O, Magán C, Saborido R, et al. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio en el recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. An Pediatr. 2016;81(2)120-124

ANEXO 01 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CORTICOIDES ANTENATALES COMO FACTOR PROTECTOR DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA”

FICHA N°:

Paciente:

HIV Casos (1) No HIV Controles (2)

Peso al nacer:

- Menor de 1500 gr. ()
- Menor de 1000 gr. ()
- Menor de 750 gr. ()

Uso de Corticoides Antenatales

- Sí () Dosis completas Sí () No ()
- No ()

Clasificación de la gravedad de la hemorragia intraventricular

- Grado I ()
- Grado II ()
- Grado III ()
- Grado IV ()

ANEXO 02 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado participante: (Padre de familia o Tutor del menor)

La Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca se encuentra realizando una investigación titulada Corticoides antenatales como factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer hospitalizado en el servicio de UCI neonatal del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo Enero 2020 – Enero 2021, desarrollado por el M.C Germán Genaro Cerna Torres. El presente documento tiene como finalidad hacerle conocer los detalles del estudio y solicitarle su consentimiento informado para participar en él.

1- Objetivo de la investigación

Determinar si el uso de los corticoides antenatales son un factor protector de hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer.

2- Descripción del proyecto

La hemorragia intraventricular es una causa importante de discapacidad cognitiva en nuestra sociedad, por lo que poder prevenir esta patología es fundamental para mejorar el pronóstico de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer.

3- Metodología

El presente proyecto de investigación es de tipo Observacional, nivel Analítico de Cohorte retrospectiva, el cual se desarrollará previa autorización por parte del tutor del paciente y de la entidad hospitalaria, procediéndose a la revisión de historias clínicas y llenado de fichas de recolección de datos, tras lo cual se realizara el análisis de los datos obtenidos con el fin de determinar el factor protector de los corticoides antenatales en el desarrollo de la hemorragia intraventricular.

4- Su participación en el estudio

Su participación en el estudio es de carácter libre y voluntario, pudiendo solicitar ser excluido de esta investigación en cualquier momento sin tener ningún perjuicio para el participante.

5- Confidencialidad

La confidencialidad de su identidad será resguardada por las siguientes medidas:

- Las fichas de recolección serán anónimas y solo el investigador responsable tendrá acceso a los datos proporcionados en ellas.
- Las fichas recibirán un código por cada participante que solo conocerá el investigador responsable del estudio que servirán para el análisis general de la información obtenida.
- El investigador responsable asume el compromiso de confidencialidad para resguardar la identidad de todos los involucrados en el estudio.

6- Beneficios

Este estudio no tiene beneficios directos para usted. En este sentido, producto de su participación no se generan incentivos económicos de ningún tipo. Cabe destacar también que su participación en este estudio tampoco tiene asociado ningún tipo de costo para usted, siendo el investigador responsable quien asume los gastos que pudieran surgir en el desarrollo de la investigación.

En tal sentido la investigación produce beneficios indirectos en los participantes, puesto que permitirá determinar aspectos importantes en la prevención de la patología en el futuro.

7- Riesgos o molestias asociadas a la participación

Si se generara alguna controversia o molestia producto de alguna pregunta o reflexión durante su participación, el investigador responsable procurará contener emocionalmente y brindar asistencia requerida al participante.

8- Almacenamiento y resguardo de la información

Toda información que se obtenga de la investigación estará resguardada y al cuidado del investigador responsable, quien destinara un espacio donde se guardará todo documento relacionado con la investigación.

Tanto este consentimiento, como los documentos impresos que se generen y sean necesarios utilizar se almacenarán por cinco años a contar del término del estudio, una vez finalizado el plazo se procederá a su eliminación de forma reservada.

9- Acceso a los resultados de la investigación

Los participantes podrán consultar la información que se ha generado en cualquier momento durante la ejecución del proyecto previa solicitud al investigador responsable del estudio, quien se compromete a brindar cooperación y proponer vías para tal acceso.

Asimismo, el investigador responsable se compromete con cada participante a enviar el informe de investigación que se genere al final del estudio a los correos electrónicos respectivos, así también copia de los artículos científicos que pudieran resultar del estudio.

10- Compromiso

Por su aceptación los participantes se comprometen a dar su autorización para poder acceder a los datos registrados en las historias clínicas del menor a su cargo.

11-Contacto

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de este estudio, reclamos o dudas acerca de esta investigación, por favor contáctese con el Investigador Responsable, M.C. Germán Genaro Cerna Torres, teléfono 950621810, correo electrónico german.tc@hotmail.com.

Declaro conocer los términos de este consentimiento informado, los objetivos de la investigación, las formas de participación, de los costos y riesgos implicados, y del acceso a la información y resguardo de información que sea producida en el estudio. Reconozco que la información que provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y anónima. Además, esta será usada solo con fines de difusión científica.

He sido informado(a) de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin tener que dar explicaciones ni sufrir consecuencia alguna por tal decisión.

Nombre completo del participante:

.....

Correo electrónico:

.....

Teléfono:

.....

.....

Firma y DNI

.....

Germán Genaro Cerna Torres

Se deja constancia en este instante que este documento (consentimiento informado) será firmado a dos copias, quedando una de ellas en manos de la investigadora responsable y la otra copia en manos del participante.