

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E**

MEDICINA MATERNO FETAL

**"USO DE GLUCOCORTICOIDES COMO
INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR
Y SU EFECTO SOBRE EL
ELECTROENCEFALOGRAMA FETAL"**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUBESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL
PRESENTA
DRA. ITZEL TLATILPA VEGA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ.
DRA. JOSEFINA HERNANDEZ CERVANTES.**

MEXICO, D.F., OCTUBRE 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CMN "20 DE NOVIEMBRE"

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. JOSEFINA HERNANDEZ CERVANTES
ASESOR DE TESIS

DRA. ITZEL TLATILPA VEGA
AUTOR DE TESIS

**CON TODO MI AMOR Y AGRADECIMIENTO
A DIOS, MI FAMILIA Y MIS AMIGOS, QUE
SON MI RAZON DE SER.**

INDICE	PAG
I INTRODUCCION	7
II MARCO TEORICO	8
ANTECEDENTES	8
DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	9
PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGIA	10
ELECTROENCEFALOGRAMA NORMAL	12
1.- BANDA DE FRECUENCIA ALFA	12
2.- BANDA DE FRECUENCIA BETA	13
3.- BANDA DE FRECUENCIA THETA	13
4.- BANDA DE FRECUENCIA DELTA	13
TIPOS ACTIVIDAD NORMAL Y ANORMAL	14
1.- ELECTROENCEFALOGRAMA DURANTE EL SUEÑO	14
ELECTROENCEFALOGRAMA POR EDAD GESTACIONAL.	14
MADURACION Y DESARROLLO DEL ELECTROENCE- FALOGRAMA.	16
ELECTROENCEFALOGRAMA EN NIÑO PREMATUROS	16

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
IV JUSTIFICACION	20
V HIPOTESIS	21
VI OBJETIVOS	22
1.-OBJETIVO GENERAL	22
2.-OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
VII MATERIAL Y METODOS	23
1.-DISEÑO DEL ESTUDIO	23
2.- UNIVERSO	23
3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
5.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	24
VIII PROCEDIMIENTO	25
IX LIMITACION TEMPORO ESPACIAL	26
X ANALISIS ESTADISTICO	26
XI RESULTADOS	27
XII DISCUSIÓN	42
XIII CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	43
XIV BIBLIOGRAFIA	44

USO DE GLUCOCORTICOIDES COMO INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR Y SU EFECTO SOBRE EL ELECTROENCEFALOGRAMA FETAL.

INTRODUCCION

Existen diversas patologías como: amenaza de parto pretermino, baja reserva fetoplacentaria, diabetes gestacional, diabetes mellitus, incompetencia istmico cervical, ruptura prematura de membranas, preeclampsia, enfermedades autoinmunes etc., en las cuales la terminación del embarazo puede ser antes del término, siendo la complicación principal en el neonato el síndrome de microatelectasias múltiples, cuya evolución puede ser satisfactoria o desfavorable dejando secuelas como la displasia broncopulmonar o incluso presentarse muerte neonatal.

Uno de los recursos utilizados para evitar este síndrome es el uso de glucocorticoides (dexametasona y betametasona), los cuales han demostrado que aceleran la madurez pulmonar fetal, aunque también se les ha atribuido algunos efectos secundarios como son: sepsis, restricción del crecimiento, supresión suprarrenal y disminución en el tamaño de estructuras cerebrales., entre otros.

En el servicio de medicina materno fetal del CMN "20 de noviembre". Estas patologías son muy frecuentes, por lo que es necesario el uso de 1 o 2 esquemas de glucocorticoides, dependiendo del grado de madurez pulmonar fetal, el cual se documenta con amniocentesis para perfil de fosfolípidos, antes del esquema y 48 hrs. después de la última dosis, sin embargo dado que también esta comprobado que existen efectos secundarios, sobre todo a nivel de estructuras cerebrales, es necesario continuar la investigación de su uso, para documentar tanto sus beneficios como sus efectos adversos y así poder valorar su uso.

USO DE GLUCOCORTICOIDES COMO INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR Y SU EFECTO SOBRE EL ELECTROENCEFALOGRAMA FETAL.

*Dra. Tlatilpa V.

**Dr. Mendoza M.

***Dra. Hernández J.

****Dr. Escobedo A.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la administración de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar sobre el electroencefalograma fetal.

Se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo del 30 de octubre del 2004 al 30 de septiembre del 2005.

Se incluyeron 20 pacientes, todas las pacientes tuvieron indicación del uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal.

Se realizó un electroencefalograma fetal previo al uso de glucocorticoides y otro electroencefalograma durante el uso de los mismos.

Se comparó la amplitud y frecuencia de las ondas de cada electroencefalograma y se aplicó el análisis de varianza observándose una disminución tanto de amplitud como de la frecuencia en las ondas delta, theta y beta. Se aplicó la prueba de Mann-Whitney no obteniendo diferencia estadísticamente significativa. Para el rango de amplitud onda delta con $p= 0.371$, onda theta con $p= 0.371$ y onda beta con $p= 0.713$.

Se dio seguimiento a las pacientes hasta que se finalizó el embarazo para descartar hipoxia o asfixia neonatal y poder dar seguimiento con electroencefalograma a largo plazo.

Se concluye que existe una alta probabilidad de que el uso de glucocorticoides en el tercer trimestre de embarazo, ocasiona una disminución de la amplitud y frecuencia de las ondas delta, theta y beta del electroencefalograma y una de las causas por la que no fue posible demostrarlo de manera significativa fue que el número de pacientes estudiado es bajo.

* Residente de segundo año de la subespecialidad de Medicina Materno Fetal

** Jefe de Sección del Servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

*** Jefa del Servicio de Neurofisiología Clínica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

II.- MARCO TEORICO.

1.- ANTECEDENTES

En 1969, Liggins estudiando a los corderos, demostró que los glucocorticoides aceleraban la madurez y el desarrollo pulmonar. Delemon y colaboradores, administraron hidrocortisona a corderos y midieron los componentes del surfactante pulmonar y de la dinámica alveolar, concluyendo que aceleraba la maduración pulmonar aproximadamente una semana si se utilizaba en un periodo de 1-6 días. ^{2, 7,8.}

Posteriormente se realizaron diversos estudios utilizando dexametasona, betametasona e hidrocortisona, obteniendo mejores resultados con la dexametasona y la betametasona, en comparación con la hidrocortisona.

Los estudios con diferentes esquemas de glucocorticoides se han realizado principalmente en animales, en los cuales se ha demostrado que existen cambios morfológicos y del neurodesarrollo, sin embargo en el ser humano hay pocos estudios que lo puedan confirmar, aunque lo mas aceptado es una disminución del perímetro cefálico y peso bajo al nacimiento.

Durante la década de los 70's y 80's surgieron diversas teorías de cómo actuaban los esteroides, que por un lado había una respuesta inmunitaria suprimida, una supresión adrenal fetal y diferenciación forzada a expensas de multiplicación celular.^{2, 8.}

El sistema nervioso central es un órgano blanco para los esteroides, ocasionando alteraciones tanto estructurales como funcionales, sobre todo a altas dosis, siendo el periodo más vulnerable el tercer trimestre del embarazo. Se ha demostrado la influencia de los esteroides en eventos postmitóticos en el desarrollo del sistema nervioso central, incluyendo la diferenciación neuronal y la expresión de neurotransmisores y la actividad sináptica.^{9, 15.}

En animales se ha demostrado que los esteroides pueden causar aún a bajas dosis, disminución en la replicación celular, inhiben el crecimiento grueso y aceleran la diferenciación de células blanco específicas en el sistema nervioso central. Para las neuronas noradrenergicas, esta diferenciación se expresa como una reducción en la actividad sináptica.

Al final de la gestación, aun con dosis bajas de esteroides se puede activar el gen de la adenilato ciclasa de manera permanente, resultando una hiperactividad de las células a una variedad de estímulos, incluidos neurotransmisores, hormonas y factores ambientales, puesto que los efectos son a nivel de la diferenciación celular, sinaptogenesis y en la actividad simpática. La norepinefrina por otro lado es una señal trófica por las células noradrenergicas, por lo que la diferenciación de estas células es secundariamente afectada por el desarrollo precoz de la neurotransmisión.

Las técnicas convencionales son incapaces de detectar estos cambios para poder establecer su significancia en el desarrollo y función del sistema nervioso central.

El electroencefalograma fetal es un estudio que podemos emplear para valorar alteraciones eléctricas cerebrales que pudieran ser ocasionadas por los glucocorticoides.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central se desarrolla a partir de un engrosamiento dorsal del ectodermo, que es la placa neural, esta aparece alrededor de la mitad de la tercera semana.

La placa neural es inducida por el notocordio subyacente y el mesodermo paraxial, esta se pliega hacia adentro para formar un surco neural que tiene pliegues neurales a cada lado. Cuando los pliegues neurales, se fusionan para formar el tubo neural, aproximadamente a mitad de la cuarta semana, algunas células neuroectodermicas no son incluidas en él, sino que permanecen entre el tubo neural y el ectodermo superficial como una cresta neural.

El extremo craneal del tubo neural origina el encéfalo, cuyos primordios son los cerebros anterior, medio y caudal.

El cerebro anterior, origina los hemisferios cerebrales y el diencefalo. El cerebro medio embrionario se transforma en el cerebro medio del adulto y el cerebro caudal da lugar a la protuberancia, cerebelo y bulbo raquídeo. El resto del tubo neural forma la medula espinal.

El conducto neural, la luz del tubo neural se convierte en ventrículos cerebrales y conducto central de la medula espinal.

Las paredes del tubo neural se engruesan por proliferación de sus células neuroepiteliales, las cuales originan todos los nervios y células macrogliales en el sistema nervioso central. La microglia se diferencia a partir de células

mesenquimatosas que penetran en el sistema nervioso central con los vasos sanguíneos.

La glándula hipófisis se desarrolla a partir de un crecimiento ectodérmico que forma la adenohipofisis, y un crecimiento neuroectodérmico del diencefalo que forma la neurohipofisis.

Las células de los ganglios craneales, raquídeos y autónomos, derivan de la cresta neural, también las células de Schwann, que mielinizan los axones externos a la medula espinal, provienen de la cresta neural.

Se pueden producir reflejos mientras las fibras están todavía desmielinizadas y durante el primer trimestre existen movimientos fetales. La mielinización del sistema nervioso de hecho comienza durante el segundo trimestre y se continúa hasta la vida adulta.¹⁰

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA:

La actividad eléctrica cerebral es consecuencia de las corrientes iónicas generadas por los diversos procesos bioquímicos a nivel celular y fue puesta de manifiesto por los estudios del Dr. Richard Caton en 1875, sin embargo fue Hans Berger quien publicó sus primeras mediciones en seres humanos en 1929 y acuñó el término electroencefalograma. El electroencefalograma es un método de exploración de las funciones cerebrales en estados normales y patológicos.

Dado que las neuronas son células excitables con propiedades eléctricas intrínsecas características y que la abundante comunicación neuronal está mediada por procesos electroquímicos, se deduce que estas neuronas generan potenciales eléctricos y magnéticos que pueden ser registrados a cierta distancia del punto de producción.

Los principales responsables de las ondas registradas en el electroencefalograma son los potenciales post-sinápticos. Aunque los potenciales de acción son de mayor amplitud, los potenciales post-sinápticos poseen mayor duración (10-30 veces más), y afectan una superficie más extensa de membrana.

El origen de las corrientes iónicas más importantes procede de cambios de conductividad de la membrana celular, causada tanto por procesos intrínsecos de la membrana como por acciones sinápticas.

La actividad registrada con el electroencefalograma corresponde principalmente a corrientes de volumen de actividad extracelular.

Al describir el trazado del electroencefalograma, se deben definir las ondas electroencefalográficas en su frecuencia, amplitud y dado el caso en su forma, así como simetría y combinación temporal y espacial.

Las oscilaciones son la evolución del potencial entre dos máximos o dos mínimos. La distancia entre esos dos extremos es la duración de la onda y se mide en milisegundos y la diferencia entre los valores absolutos máximos y mínimos es la amplitud, que se expresa en microvoltios.

Durante una oscilación, los potenciales de membranas de las distintas neuronas varían en sincronía y dado que estos controlan la transferencia de información de la neurona, hay que analizar lo que sucede con el potencial de membrana de la población neuronal principal. Es decir, el potencial de membrana colectivo durante modos oscilatorios específicos.

Básicamente se pueden dar dos estados opuestos. El potencial de membrana colectivo se hiperpolariza o se despolariza en relación con el potencial de reposo, el primer caso ocurre durante un huso del sueño o durante un brote de ondas alfa o mu, dado que en estas circunstancias el potencial medio de membrana de las neuronas tálamo corticales se encuentra hiperpolarizado.

La población neuronal principal presenta únicamente potenciales inhibitorios en fase con potenciales de acción esporádicos, de este modo, la unidad funcional formada por esta población se encuentra en un modo inhibitorio y la transferencia de información resulta bloqueada.

En otras palabras, se puede decir que el modo oscilatorio de actividad que caracteriza el ritmo alfa dominante, representa un estado funcional de puerta cerrada. en caso de que se produzca una hiperpolarización a niveles más profundos, la población producirá oscilaciones de baja frecuencia (delta o subdelta) como ocurre durante el sueño profundo, en el caso opuesto, la despolarización, el potencial de membrana medio, muestra oscilaciones en fase con la aparición de potenciales de acción, ocasionalmente en forma de brotes.¹

Una onda se define como una función periódica, es decir, una función que se repite en determinados intervalos de tiempo.

Las diferentes ondas y series de ondas que se presentan se clasifican en bandas de frecuencia y una presentación en periodos más o menos constantes se describe como ritmo. Un grupo de ondas que aparece y desaparece abruptamente se denomina paroxismo.

Ya que el niño no es un adulto pequeño, sino que se encuentra en un periodo de maduración bioeléctrica, es más grande la variabilidad del electroencefalograma infantil y más difícil la determinación de los límites de normalidad. ^{1,11}.

ELECTROENCEFALOGRAMA NORMAL

BANDA DE FRECUENCIA ALFA (8 - 13 Hz).

La actividad alfa tiene una frecuencia de 8 a 13 Hz, aparece en vigilia relajada, con los ojos cerrados, sobre regiones posteriores de la cabeza y muestra amplitud mayor en región occipital. En los niños, el ritmo alfa es inicialmente inestable y se estabiliza alrededor de los 10 años, la amplitud es variable, en el adulto, sin embargo, es casi siempre inferior a 50 microvoltios. Generalmente se acepta en niños una frecuencia media de 9.3 +/- 0.8 hz. Se han encontrado diferencias de la frecuencia interhemisférica de las ondas alfa, el valor medio de las diferencias es de mas menos 2.5 mseg., y las diferencias interhemisféricas de más de 1 Hz esta fuera de la normalidad.

La amplitud de las ondas alfa por lo común es máxima en la región occipital, El grosor de la calota craneana tiene una influencia sustancial sobre la amplitud, lo cual ha podido ser demostrado con técnicas ultrasónicas. Una relajación deficiente y el cansancio pueden ser causa de una amplitud disminuida a pesar de una buena expresión de la actividad alfa. Existe un aumento de la amplitud como resultado de mejor relajación del estado de vigilia y de la hiperventilación.

Una característica destacada de la actividad alfa en el estado de vigilia y relajación con los ojos cerrados es el bloqueo de la actividad alfa al abrir los ojos, el fenómeno del bloqueo total se mantiene solo unos breves instantes, Inmediatamente después de cerrar los ojos aparece nuevamente la actividad que puede mostrar momentáneamente una amplitud más elevada y una frecuencia más rápida, por el contrario, en caso de ligero cansancio, al abrir los ojos el efecto de bloqueo es incompleta o falta. Si los ojos permanecen abiertos, sobre todo en la oscuridad, al cabo de un momento vuelve a aparecer la actividad alfa. Aunque casi siempre de amplitud algo menor sin embargo, si los ojos se fijan en un punto de un campo uniforme, la actividad alfa se vuelve a bloquear en tanto dure la fijación.

Se han definido 3 tipos de ritmo alfa característicos: el tipo minu (M) con muy pocas ondas alfa, el tipo reactivo ® con un ritmo alfa bien organizado al tener cerrados los ojos, que se bloquea bien por medio de estímulos sensoriales, en especial estímulos visuales, así como por ciertas funciones mentales, y por último el tipo persistente (P) con una actividad alfa de amplitud especialmente elevada, muy bien destacada con los ojos cerrados y que se presenta también al abrir los ojos.

La variable lenta de alfa se caracteriza por ondas lentas superpuestas y los portadores de la característica presentan trastornos de comportamiento.

La variante rápida con una frecuencia de 16 – 19 Hz tiene una herencia autosómica dominante.

BANDA DE FRECUENCIA BETA

La actividad beta junto con la alfa se encuentran en estado de vigilia. Tiene una frecuencia de más de 13 hz y aparece sobre las regiones frontocentrales de la cabeza. Rara vez se alcanzan amplitudes de más de 20 microvoltios. En niños se ha demostrado que la actividad beta aparece espontáneamente en estado de alerta tranquila, sobre las regiones frontocentrales de la cabeza. Su frecuencia se encuentra entre 16 y 24 Hz y su amplitud es mayor a la de los adultos.

BANDA DE FRECUENCIA THETA

La actividad theta se extiende por la banda de frecuencia de los 4 hasta debajo de los 8 Hz. En el electroencefalograma infantil constituye un componente normal. En los recién nacidos hasta el fin de la primera semana puede hablarse de dos tipos de actividad theta. El primer tipo muestra una actividad theta baja, de distribución predominantemente difusa y unos 7 Hz, en el segundo tipo esta interrumpida esta actividad theta difusa por grupos de onda delta. Se puede distinguir entre el electroencefalograma en vigilia y el del sueño en un recién nacido a partir de las 32 semanas de vida. Su amplitud puede alcanzar valores hasta de 100 microvoltios .

En el electroencefalograma normal del adulto despierto, pero sobre todo del adolescente y del niño, pueden encontrarse ondas theta de baja amplitud sobre las regiones anteriores de la cabeza de unos 4 a 7 Hz. Si su aparición es simétrica y su amplitud más baja que la actividad alfa predominante, se considera normal.

En niños con los ojos abiertos se observan generalmente ondas theta difusas de baja amplitud. En la infancia se encuentra actividad alterada en la banda de la frecuencia theta en los niños con ligero retraso mental.

BANDA DE FRECUENCIA DELTA

Como actividad fisiológica del electroencefalograma se encuentran ondas delta en los lactantes, niños y adolescentes, mientras que en el adulto excepto durante el sueño y en la hiperventilación, casi siempre tienen significación patológica.

La actividad delta que se encuentra es de 0.5 a 2 Hz esta distribuida difusamente, es de baja amplitud. En el tercer mes de vida, las ondas delta aparecen más claramente y alcanzan amplitudes de 50 a 100 microvoltios.

TIPOS PRINCIPALES DE ACTIVIDAD NORMAL Y ANORMAL:

ELECTROENCEFALOGRAMA DURANTE EL SUEÑO.

En la neurofisiología del sueño, se han establecido 2 tipos clásicos de actividades: los husos del sueño u ondas entre los 7 y 14 hz, también denominados husos sigma, y las ondas delta 1-4 hz. Que son típicas de los estadios más profundos del sueño. Estudios experimentales han demostrado que las oscilaciones del tipo huso del sueño son generadas en el tálamo, ya que se pueden registrar en esta zona después de decorticación y sección del tronco encefálico. Por el contrario, el ritmo muy lento de 0-6 hz es generado intracorticalmente, ya que permanece después de lesiones talámicas y se ve perturbado por lesiones intracorticales.

Los husos del sueño se generan como resultado de conexiones reciprocas entre las neuronas inhibitoras gabaergicas del relevo tálamocorticales, por un lado y de las propiedades de los circuitos a los que las neuronas pertenecen por otro.

Con cada ciclo de la oscilación, las neuronas del núcleo reticular disparan una ráfaga de potencial de acción que inhibe las neuronas tálamocorticales y estas a su vez, al recuperarse la inhibición generan una ráfaga de potencial de acción de rebote que excita las neuronas núcleo reticular, cerrando así el ciclo. El disparo de las neuronas tálamocorticales alcanza la corteza cerebral generando potenciales de acción excitadores que aparecen en el electroencefalograma como husos del sueño. Estas oscilaciones son controladas por sistemas reguladores. |

En concreto los husos del sueño se encuentran bajo control encefálico y la estimulación eléctrica de este puede bloquear las oscilaciones tálamo corticales, provocando la denominada desincronización del electroencefalograma.

La activación colinérgica de las neuronas del núcleo reticular provoca una hiperpolarización medida por un aumento de la corriente de potasio activada por receptores muscarínicos. En contraste la activación colinérgica causa despolarización de las neuronas tálamocorticales.

ELECTROENCEFALOGRAMA SEGÚN EDAD GESTACIONAL.

En la infancia, y del modo especial en los recién nacidos, el electroencefalograma, sirve para determinar si existen signos eléctricos cerebrales que indiquen una maduración cerebral adecuada. En prematuros es posible determinar la edad con un margen de 1-2 semanas. La presencia de elementos del electroencefalograma más allá de la edad en la que teóricamente debían desaparecer es anormal. Por ejemplo, la presencia de puntas unifocales o multifocales un mes tras el nacimiento a término, la existencia de trazado discontinuo o trazado alternante a edades tardías, harán sospechar una alteración de la maduración. Lo mismo ocurre en los husos de sueño y las ondas de vértice no aparecen en su momento (2 meses para los husos, 3 meses para las ondas de vértice), o si persisten asincronías llamativas en ondas de vértice o husos de sueño después del primer año; cuanto más tarde se mantengan las anomalías, más grave será la alteración.

MADURACIÓN Y DESARROLLO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

El desarrollo anatómico y fisiológico del cerebro, se acompaña de cambios en el electroencefalograma de tal manera que en los meses que preceden al nacimiento y poco después de este hay un aumento progresivo de conexiones neuronales, y se establecen conexiones funcionales entre las áreas de la corteza cerebral, así como entre la corteza y las estructuras subcorticales. La interacción creciente entre las diferentes regiones de la corteza se traduce en una mayor cohesión topográfica y temporal del electroencefalograma. El hecho es que el electroencefalograma se va simplificando y organizando a medida que el desarrollo neuronal se completa y se define. El trazado se hace más uniforme y su interpretación se simplifica. Paradójicamente, la interpretación del electroencefalograma se simplifica al tiempo que el sistema nervioso se vuelve más complicado.

Es necesario conocer los ritmos cerebrales desde las primeras etapas de la vida, incluso estudiar la actividad cerebral durante la gestación, para conocer los cambios que ocurren en su proceso de maduración biológica e identificar posibles alteraciones eléctricas que indiquen desviaciones de la normalidad, sobre todo cuando se utilizan medicamentos como los glucocorticoides, que como ya está demostrado, en animales interfieren con el desarrollo del sistema nervioso central.

1,10.

Hay patrones eléctricos solidamente ligados a la edad de gestación que reflejan la rápida transformación anatómica y bioeléctrica que acontecen durante la maduración del sistema nervioso central y que difícilmente se logra identificar actividad eléctrica al final del cuarto mes de la gestación.

ELECTROENCEFALOGRAMA EN LOS NIÑOS PREMATUROS

Los niños prematuros muestran trazos electroencefalográficos discontinuos; esta particularidad está limitada a periodos de sueño quieto.

Antes de la semana 30 de gestación, el sueño es uniforme, sin diferencias que marquen diferentes fases. A partir de la semana 30, con la utilización de registros poligráficos que marquen la respiración, los movimientos corporales, el electromiograma del mentón y los movimientos oculares, es posible diferenciar el sueño lento y el sueño activo. A las 34 semanas, el sueño rápido constituye el 60% del trazado de y del trazado y en el niño a término el 50%.¹

Los brotes temporales theta aparecen entre las 27 y 32 semanas, alcanzan su máxima expresión entre la semana 32-34 y desaparecen entre la semana entre la 40-44. Otros grafoelementos en los niños prematuros son ondas agudas transitorias de origen frontal: estas muestran un pico máximo entre la semana 35 y 36 de la gestación, pero comúnmente son observadas hasta la semana 44 a 48.

En la categoría de theta rítmica, están los patrones en sierra temporales, que se observan principalmente entre las edades de gestación de 28 a 32 semanas.

En los niños prematuros, con menos de 33 semanas de gestación, el trazado es principalmente discontinuo, es decir muestra periodos de actividad cerebral alternando con otros de inactividad o notable atenuación de la actividad basal. Las ondas alfa y theta son más sobresalientes y rítmicas. La actividad delta predomina en las regiones anteriores, donde se acompaña de ritmos rápidos superpuestos, adquiriendo una forma peculiar que ha recibido los nombres disritmia lenta anterior y brochas o cepillos delta.

La actividad de fondo es esencialmente simétrica, pero puede haber patrones transitorios asincrónicos. Esta variabilidad de los trazos se considera anormal después de las 34 semanas, que es la edad en que se logra diferenciar el sueño quieto. El sueño activo predomina en la semana 34 de gestación, ya que aproximadamente este corresponde al 60% del tiempo total del sueño, sin embargo decrece en los niños a término y llega a ser una persona adulta de alrededor de 25%.

La distribución y la amplitud de la actividad son más o menos uniformes en el recién nacido. La variabilidad es más notable en el neonato a término, en el cual se observan trazados de bajo voltaje durante la vigilia y trazados de bajo voltaje acompañados de movimientos oculares rápidos durante las fases de sueño activo, que representan aproximadamente el 50% del trazado al nacer.

En los niños prematuros tardíos y hasta la semana 41 es normal encontrar ondas agudas frontales.

ELECTROENCEFALOGRAMA EN EL NEONATO A TÉRMINO

En los recién nacidos a término se distinguen cuatro estadios electroencefalográficos, sueño activo (SA) o de movimientos oculares rápidos

(REM), sueño quieto (SQ), o no movimientos rápidos (no REM), vigilia-despertares y sueño indeterminado (SI).

Sueño activo. Se trata de un patrón de bajo voltaje, irregular, de aproximadamente 15-30 microvoltios, con frecuencias mixtas dentro del rango theta y beta. Pero con una característica morfológica notable en las frecuencias alfa que se extiende a todas las regiones. Este sueño ocupa el 50% del tiempo total en los recién nacidos de término.

Sueño quieto: Este patrón es de alto voltaje, continuo, de 50-150 microvoltios; ocurre dentro del rango de frecuencias delta, que se encuentran distribuidas en forma difusa, se mezcla con escasa actividad de ondas theta y beta de baja amplitud.

Vigilia-Despertares. Se caracteriza por un patrón mixto en el que se mezcla actividad delta con abundante actividad en la banda de frecuencias theta de bajo voltaje y actividad rápida superpuesta.

Sueño Indeterminado (Discontinuo). Este sueño se describe como una variante del (SQ). Se trata de un trazo discontinuo con brotes de alto voltaje y ondas lentas en las bandas de frecuencias theta y delta, con frecuencias rápidas y componentes agudos que aparecen sincrónicamente en todas las áreas. Estos periodos son de corta duración, van de 3-8 segundos y son separadas por periodos de baja amplitud, además de actividad theta irregular y actividad rápida menor a 8 segundos. El trazo alterno es visto durante el sueño quieto.

En general, se pueden encontrar ondas agudas transitorias frontales y brotes theta, ambos eventos son infrecuentes pero aparecen principalmente, durante el sueño quieto.⁶

Los primeros registros de la actividad eléctrica cerebral en neonatos a término normal se realizaron por *Loomis, et al.* En 1938 y por *Hughes, et al.* En 1951, sin embargo, no fue hasta la década del 60 en que la electroencefalografía neonatal fue mejor comprendida e interesó a un número mayor de investigadores después de la introducción del registro poligráfico. Método que consiste en el registro simultáneo de diferentes parámetros: actividad respiratoria (neumograma), actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma [eeg]), actividad cardiaca (electrocardiograma) y la observación de la motilidad ocular y corporal. La motilidad ocular se puede registrar también con el electrooculograma.⁴

La evaluación neurológica del recién nacido, es difícil, sobre todo en neonatos con secuelas en su desarrollo neural, en los de bajo peso al nacer y en especial aquellos con peso menor de 1,500 gr. o que presentan asfixia o tienen una encefalopatía hipoxico-isquémica.

En el recién nacido de término en comparación con el adulto, invierte el 50% de su vida en dormir, el prematuro invierte aproximadamente el 60% y el adulto solo el

25%. Por lo tanto es posible hacer registros de las diferentes fases del sueño en un lapso relativamente corto. Por otro lado, durante el primer año de vida, acontecen muchos fenómenos de maduración que se traducen en cambios constantes en los grafoelementos electroencefalográficos, en la organización circadiana vigilia-sueño y en la organización ultradiana de este.

Se distribuyen de modo simétrico 20 electrodos sobre el cerebro (+ un electrodo en el vértice) y se determina el voltaje entre las derivaciones individuales en diversas posiciones. El electroencefalograma en vigilia normal muestra ondas alfa sinusoidales de 8 a 12 Hz y 50 microvoltios que aparecen y desaparecen sobre los lóbulos occipitales y parietales, unas ondas beta > 12 hz y de 10-20 microvoltios, en posición frontal, con unas ondas theta de 4-7 Hz intercaladas. Se examina en el registro la posible presencia de asimetrías entre ambos hemisferios (que sugieren una enfermedad estructural), los enlentecimientos excesivos (aparición de ondas delta de 1-4 Hz y de 50-350 microvoltios, como ocurre en los casos de disminución del nivel de conciencia, encefalopatía y demencia), y los patrones de ondas anormales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen cambios en el electroencefalograma fetal en productos de pacientes que recibieron esquema de inductores de madurez pulmonar fetal con glucocorticoides?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar si el uso de glucocorticoides durante el embarazo ocasiona alteraciones en el electroencefalograma fetal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Conocer el electroencefalograma fetal normal.
- 2.-Realizar electroencefalograma fetal en productos de madres que requieran la aplicación de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal. Antes y durante el uso de los mismos y establecer si existen cambios en este estudio.
- 3.-Establecer la bioseguridad del uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal.
- 4.- Vigilar los embarazos hasta la finalización del mismo con el fin de descartar otros factores como hipoxia o asfixia y poder dar seguimiento a estos pacientes a largo plazo.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE NULIDAD:

El uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal no esta relacionado con cambios en el electroencefalograma fetal durante su uso.

HIPÓTESIS ALTERNA:

El uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal esta relacionado con cambios en el electroencefalograma fetal durante su uso.

JUSTIFICACIÓN

Los glucocorticoides han sido utilizados como inductores de madurez pulmonar fetal desde la década de los 70s, su eficacia ha sido ampliamente demostrada, sobre todo al disminuir la incidencia del síndrome de microatelectasias múltiples.

Estudios recientes han sugerido que el uso de glucocorticoides ocasiona alteraciones morfológicas y del neurodesarrollo.

Otros estudios han reportado que el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, ocasiona hipomotilidad durante su uso, sin embargo no hay estudios en los cuales se realice un electroencefalograma fetal y se correlacione la hipomotilidad con alguna alteración del electroencefalograma por lo que consideramos necesario realizar este estudio.

En el Centro Medico Nacional "20 de noviembre" uno de los principales diagnósticos es el de diabetes gestacional, la cual condiciona un retraso en la madurez pulmonar fetal por lo cual el uso de glucocorticoides es necesario en estas pacientes para disminuir el síndrome de microatelectasias múltiples.

Existen otras patologías como; ruptura prematura de membranas, parto pretermino y alteraciones en la velocimetría doppler, en las cuales se hace necesario el uso de glucocorticoides.

Ante la evidente necesidad de aplicar glucocorticoides en pacientes que así lo requieren con la finalidad de disminuir la morbilidad perinatal es menester establecer la bioseguridad de los glucocorticoides utilizados como inductores de madurez pulmonar fetal.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico, observacional, prospectivo y transversal.

UNIVERSO

Pacientes derechohabientes del Centro Medico Nacional "20 de noviembre" en quienes se requiera la aplicación de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes embarazadas tratadas en el servicio de medicina materno fetal del Centro Medico Nacional "20 de noviembre".
- 2.-Pacientes cuya resolución del embarazo ocurrió en el Centro Medico Nacional "20 de noviembre" en el periodo comprendido de agosto del 2004 a septiembre del 2005.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes a quienes no se les realice electroencefalograma ya sea previo al esquema de glucocorticoides o durante el mismo.
- 2.-Pacientes en los cuales se detecte alteración del sistema nervioso central por ultrasonido.
- 3.- Pacientes cuya resolución del embarazo ocurrió en otra institución.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Síndromes genéticos documentados al nacimiento y confirmados por cariotipo.

PROCEDIMIENTO:

Se realizaron 2 electroencefalogramas fetales a productos de madres a quienes se requirió aplicar esquema de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, un electrocefalograma se realizo previo al tratamiento y otro durante el mismo.

Se determino estudiar la actividad eléctrica cortical de los productos in útero con técnica basada en el Sistema Internacional 10-20 recomendado por la Sociedad Internacional de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica con técnica especial para Monitoreo Intrauterino.

Para tal efecto se utilizo un equipo de electroencefalografía portátil marca Nihon Kohden de 10 canales de registro con los siguientes parámetros: Velocidad de papel para uso clínico de 30mm/seg., filtros de alta en 70Hz, Filtros de baja en 1Hz, constante de tiempo de 0.3, sensibilidad de 7 y calibración del equipo a 7mm que equivalen a 70 microvoltios.

La técnica utilizada para realizar el monitoreo intrauterino fue en primer lugar identificar el cráneo del producto a través de las maniobras de Leopold, apoyando esta identificación con **ultrasonido** para que la misma fuera lo mas exacta posible. Ya ubicado el cráneo del producto se colocaron electrodos en el abdomen de la madre tratando de cubrir la cabeza del producto con el siguiente montaje.

Montaje

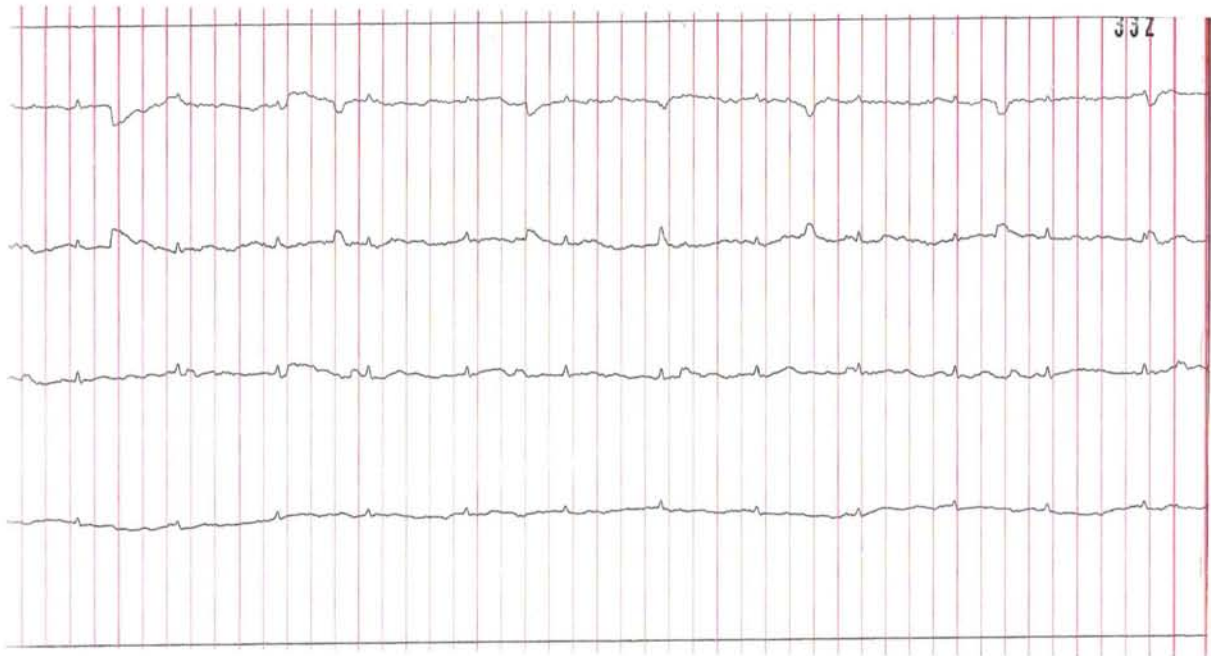
Fp1- C3
C3 - O1
Fp2- C4
C4 – O2.

Se realizo registro de la actividad eléctrica cortical basal es decir sin fármacos con duración de 20 minutos y se realizo un segundo estudio transmedicación con glucocorticoides, con duración también de 20 minutos.

LIMITACIÓN TEMPORO ESPACIAL:

Este estudio se llevo a cabo durante los meses de noviembre del 2004 a septiembre del 2005, en las instalaciones del centro medico nacional "20 de noviembre"

ELECTROENCEFALOGRAMA FETAL



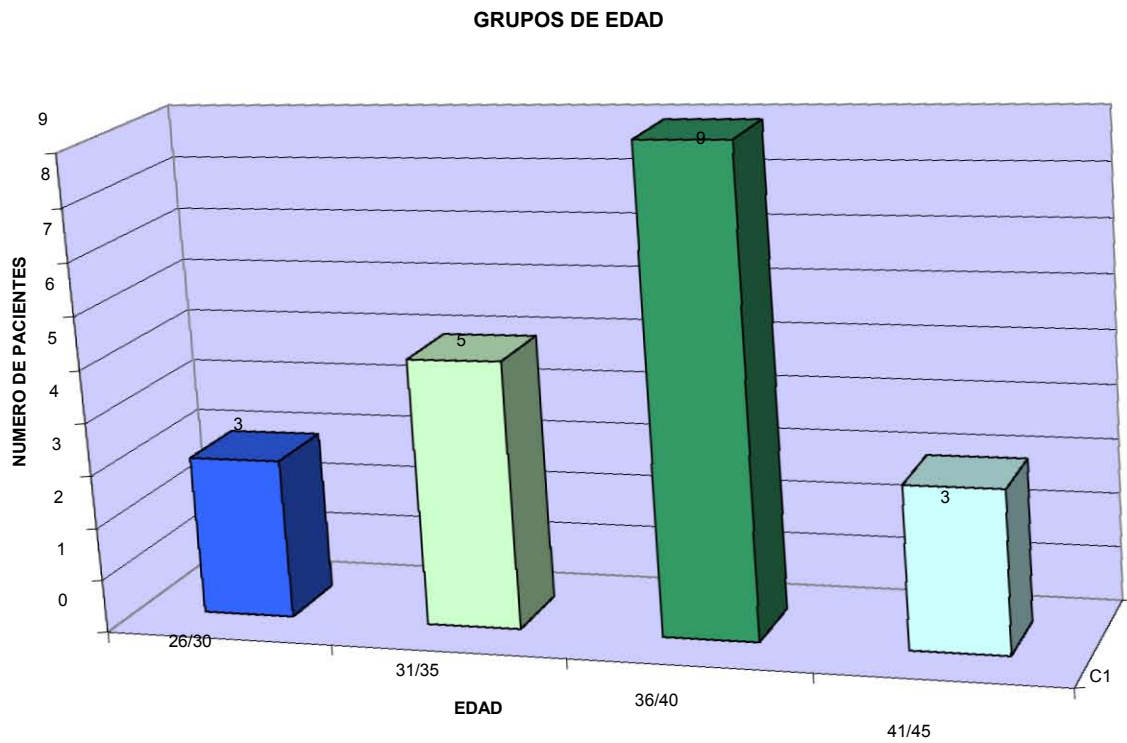
ANALISIS ESTADISTICO:

ANALISIS DE VARIANZA
PRUEBA DE MANN WITHNEY

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes con edades comprendidas entre 28 y 45 años, se dividieron en grupos con rangos de 5 años, predominando con 9 pacientes el grupo de 36 a 40 años, más 3 pacientes entre 41 a 45 años sumaron 11 pacientes, es decir, predominaron pacientes con edad materna avanzada. (GRAFICA-1). Se eliminaron 10 pacientes debido a que no se realizaron los dos electroencefalogramas.

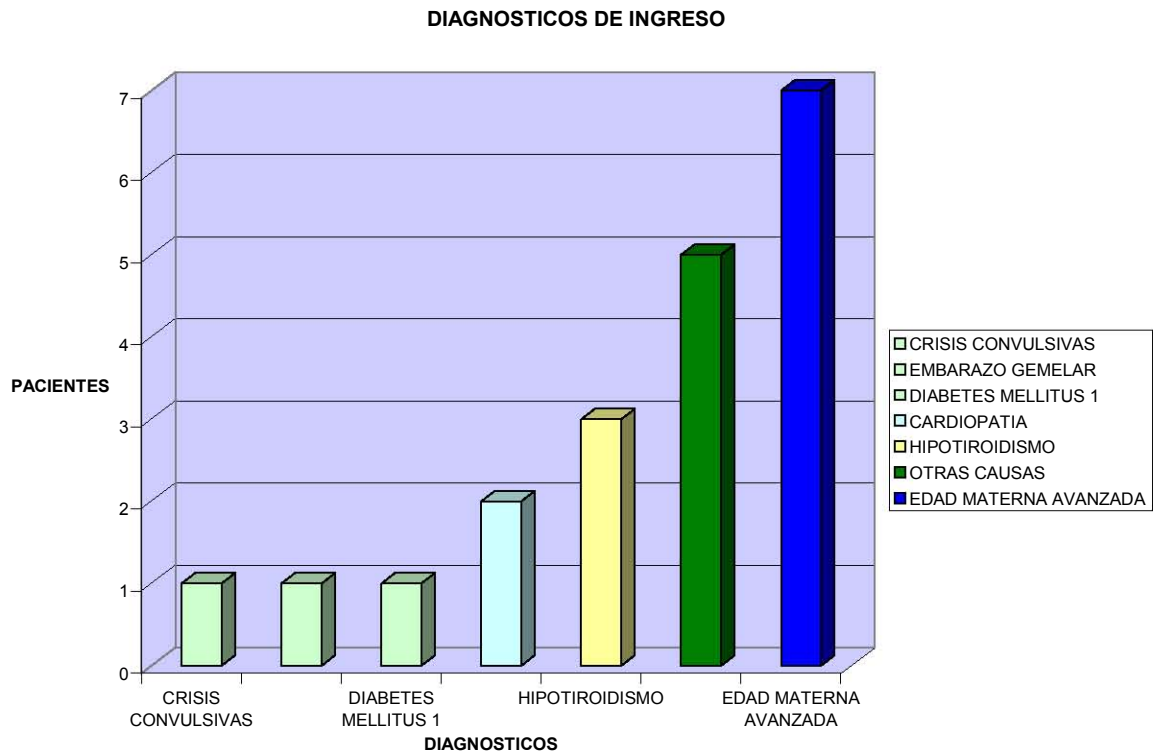
GRAFICA 1



RESULTADOS

El diagnóstico principal de ingreso al servicio fue el de edad materna avanzada, (7 casos) seguido de hipotiroidismo (3 casos), cardiopatía (2 casos) diabetes mellitus tipo 1, antecedente de crisis convulsivas y un embarazo gemelar, en total 15 pacientes. 5 pacientes más tenían antecedente de alguna patología que no comprometía el embarazo. (GRAFICA-2)

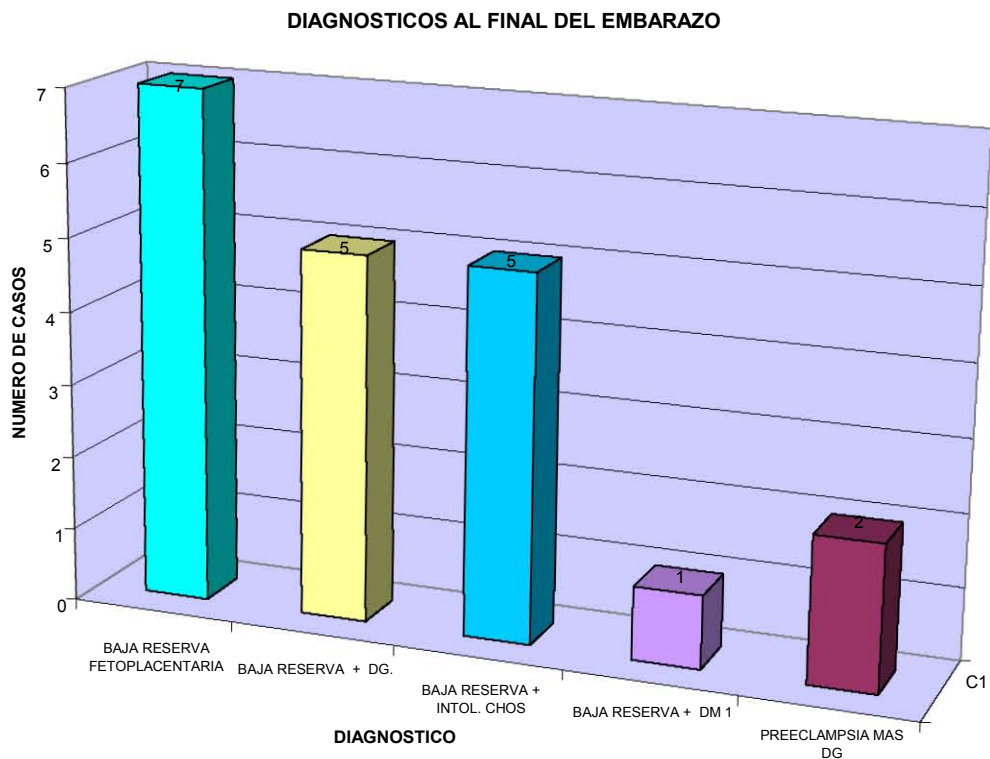
GRAFICA-2



RESULTADOS

El diagnóstico principal por el cual se interrumpió el embarazo fue baja reserva fetoplacentaria, motivo también, por el cual se usaron los inductores de madurez pulmonar fetal (dexametasona 8 mg. c/ 8 hrs. IV por 6 dosis). Ningún producto desarrollo síndrome de microatelectasias múltiples. (GRAFICA-3)

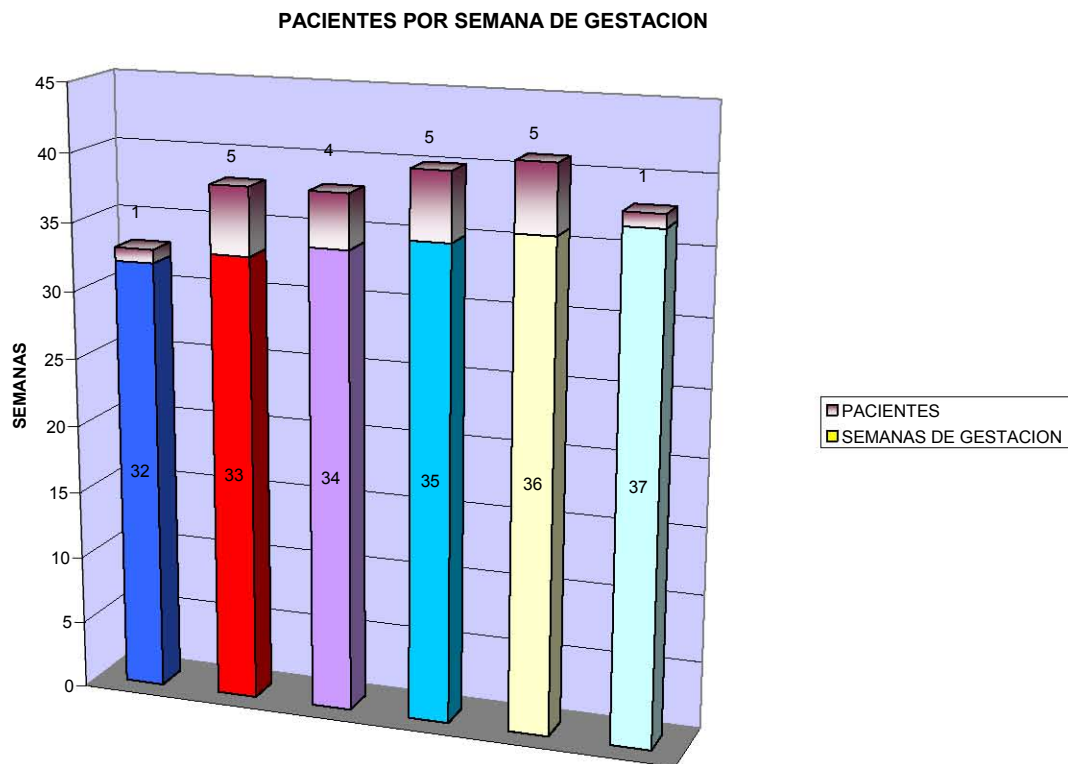
GRAFICA-3



RESULTADOS

La interrupción del embarazo fue un caso a las 32 semanas y un caso las 37 semanas. A las 33 semanas se interrumpieron 5 embarazos, a las 34 semanas 4, a las 35 semanas 6 embarazos y a las 36 semanas 5 embarazos. (GRAFICA-4)

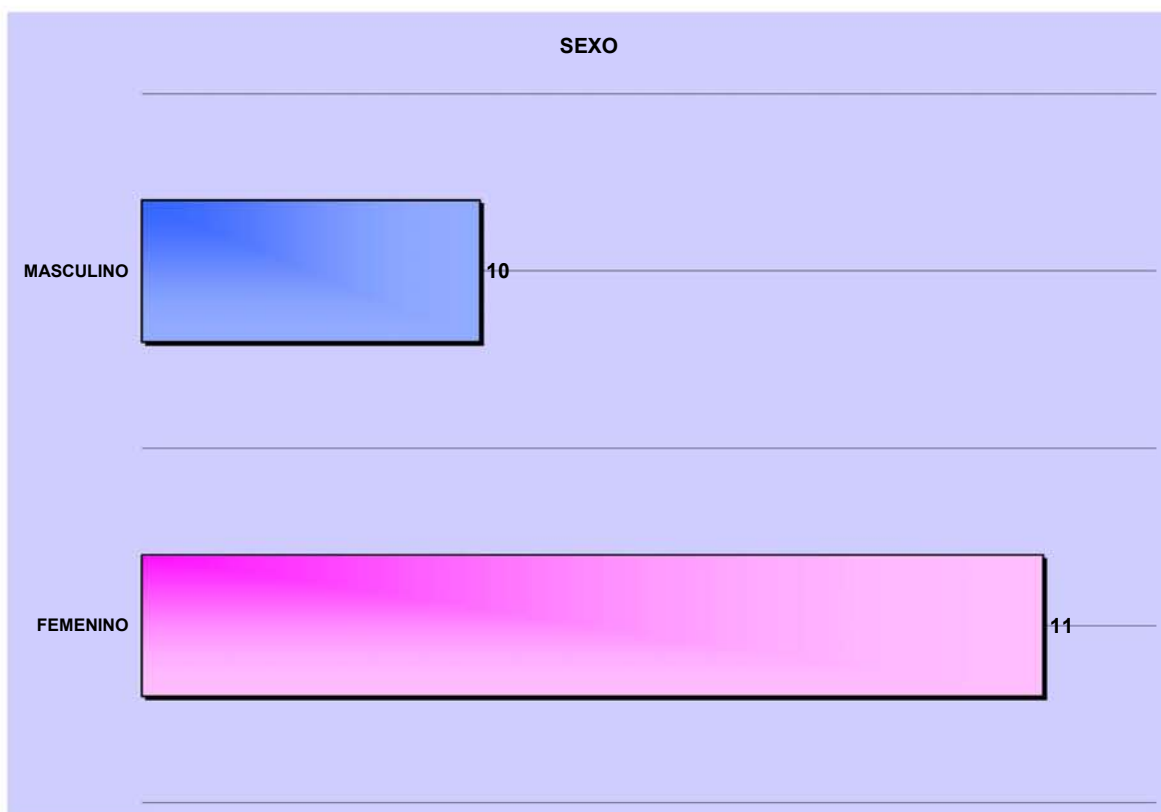
GRAFICA-4



RESULTADOS

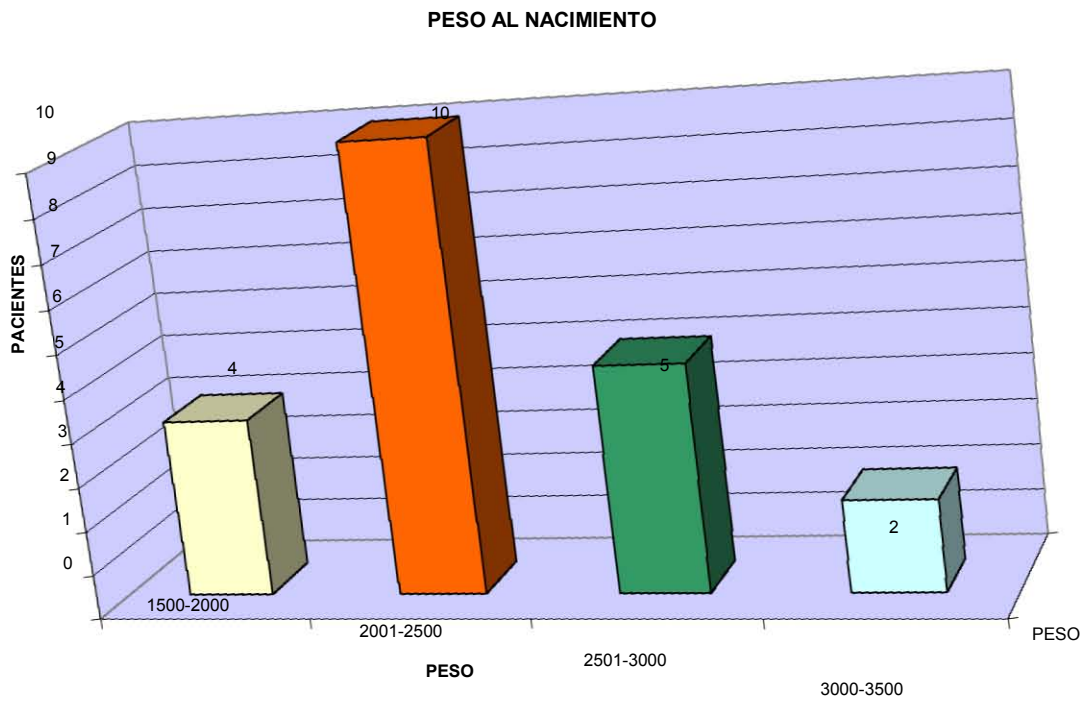
Se obtuvieron 10 productos, masculinos y 11 productos femeninos, con peso predominante entre 2001 y 2500 gr. (10 casos), 4 productos con peso entre 1500 y 2000 gr., 5 con peso entre 2501 y 3000 gr. y 2 productos con peso mayor a 3000gr. 15 productos con apgar de 8/9, 4 con apgar 8/9 y 2 con apgar 7/8. (GRAFICA- 5, 6 Y 7).

GRAFICA-5



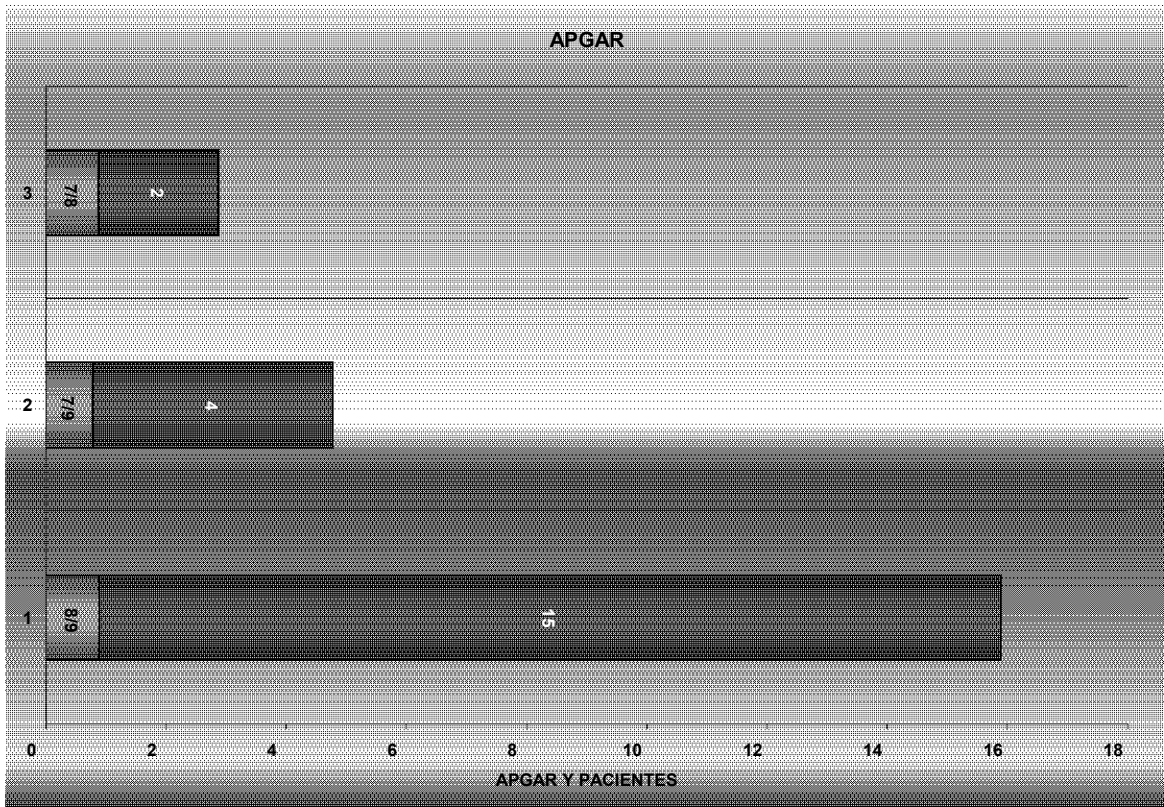
RESULTADOS

GRAFICA-6



RESULTADOS

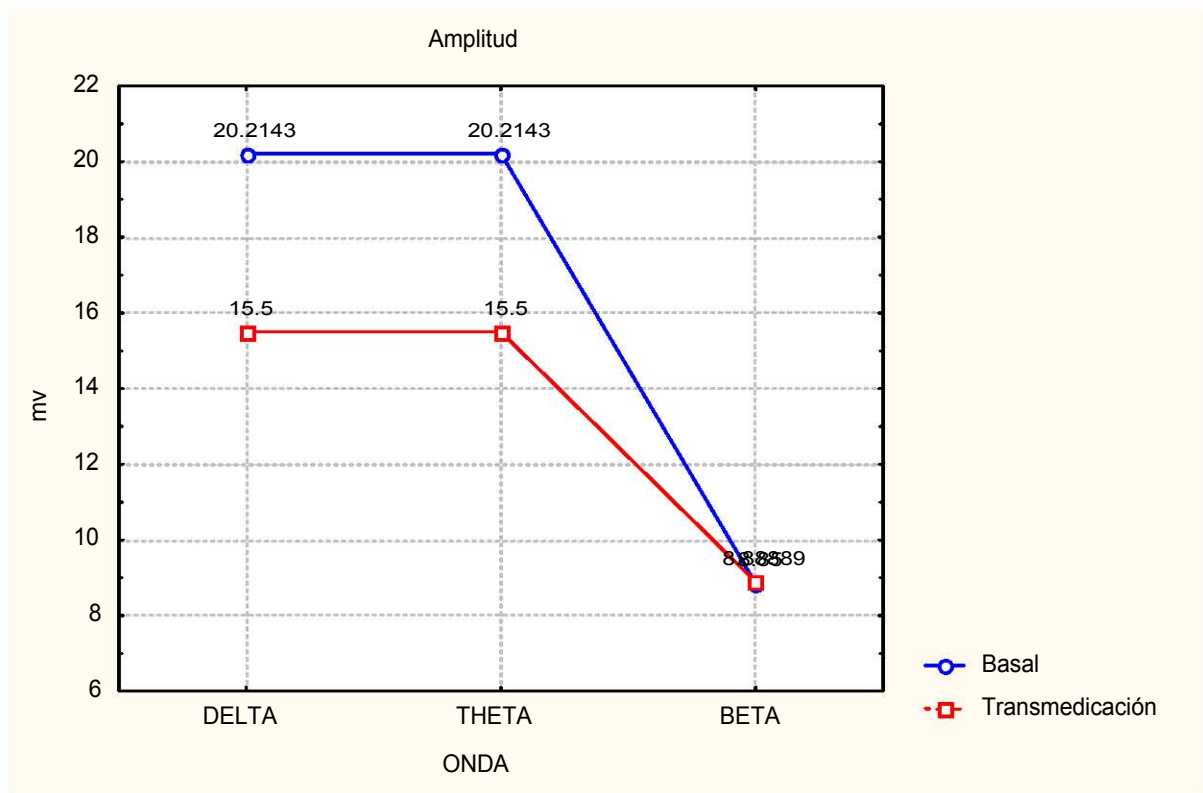
GRAFICA-7



RESULTADOS

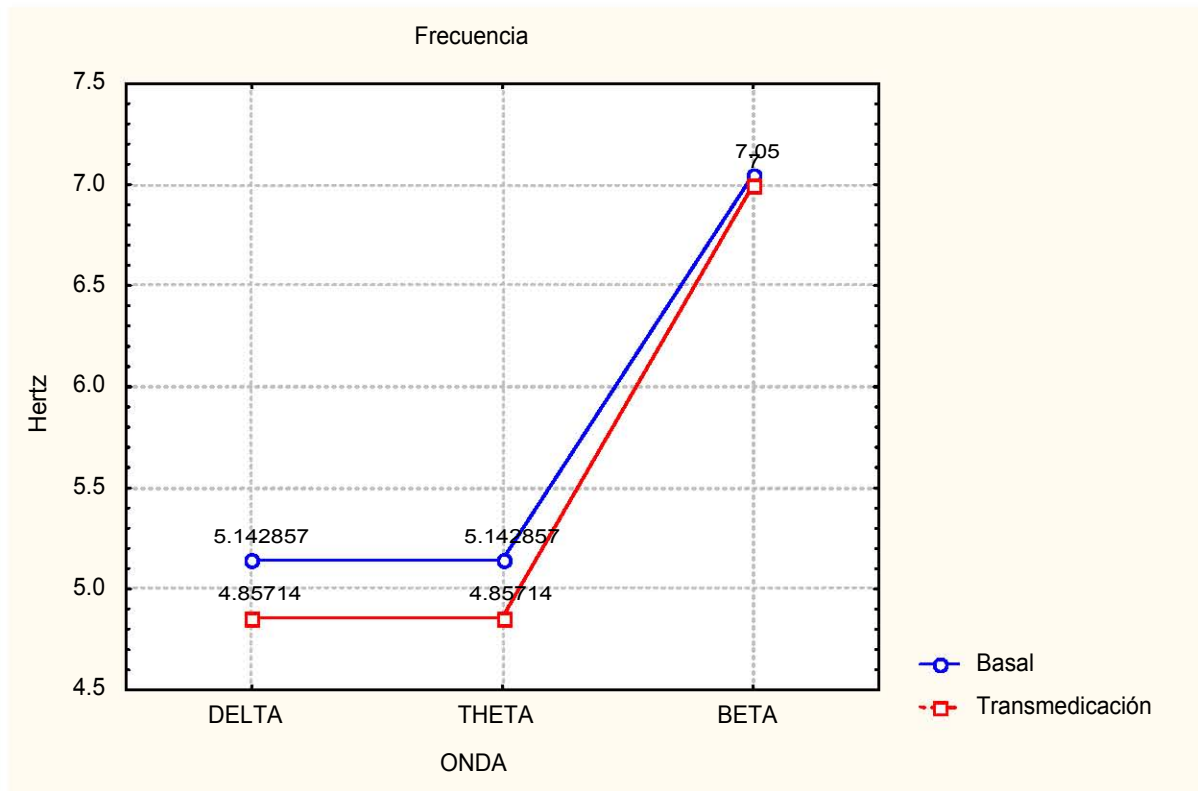
De los 2 electroencefalogramas realizados, uno pre y otro transmedicación con dexametasona, se estudiaron la amplitud y frecuencia de las ondas delta, theta y beta, utilizando el análisis de varianza, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en ambas variables, sin embargo si se evidencio una disminución tanto de la amplitud como de la frecuencia. (GRAFICA 8 Y 9)

GRAFICA-8



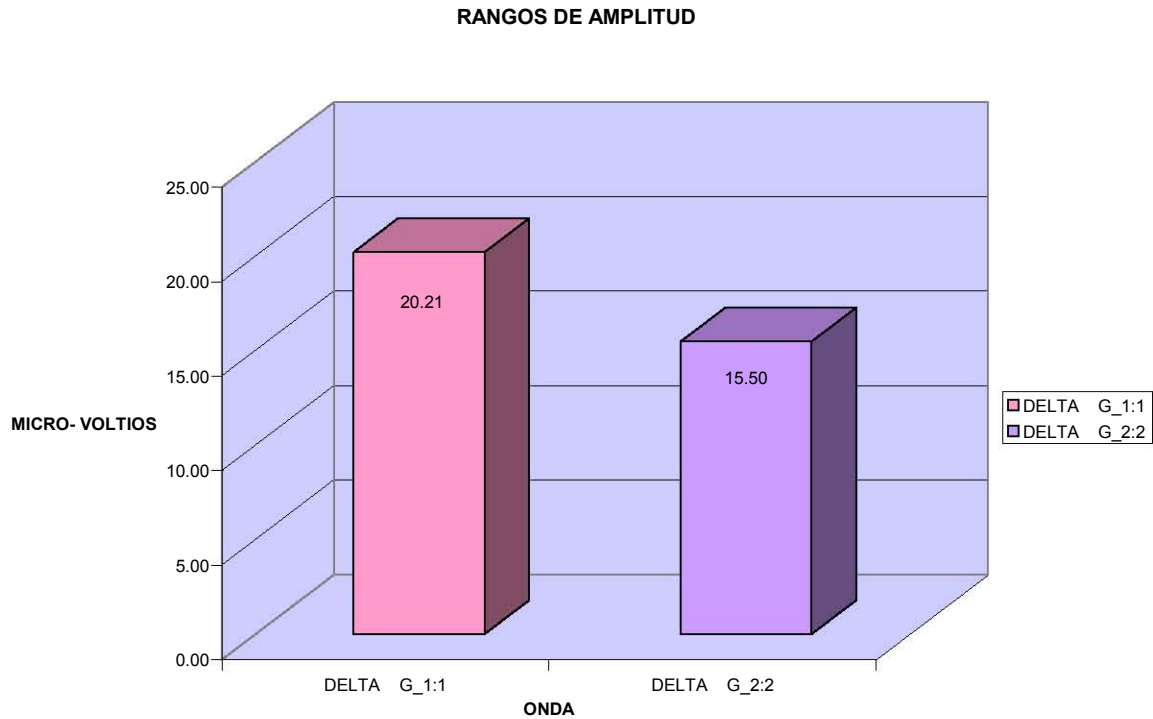
RESULTADOS

GRAFICA-9



RESULTADOS

Aplicando la prueba de Mann-Whitney, se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa al comparar el rango de amplitud del primer electroencefalograma con respecto del segundo. Siendo p de 0.371 para la onda delta, para la onda theta obtuvimos $p= 0.371$ y para la onda beta de 0.713. (Graficas 10, 11 y 12)



Mann-Whitney U Test (rangos2.sta)

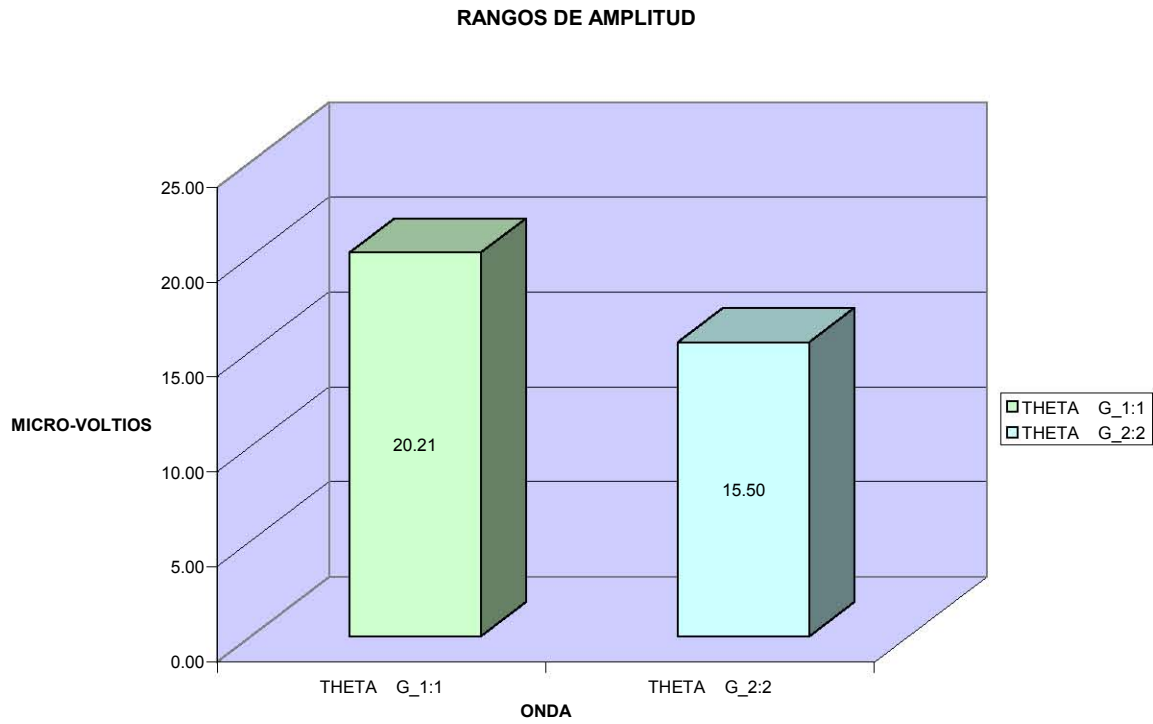
By variable FASE

Group 1: 1 Group 2: 2

	Delta		U	Z	p-level
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2			
RAMP	487	416	185	0.8930288	0.37184843

ONDA	RANGO DE AMPLITUD	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
DELTA G_1:1	20.21 ±	12.39	21
DELTA G_2:2	15.50 ±	6.21	21

Grafica 11



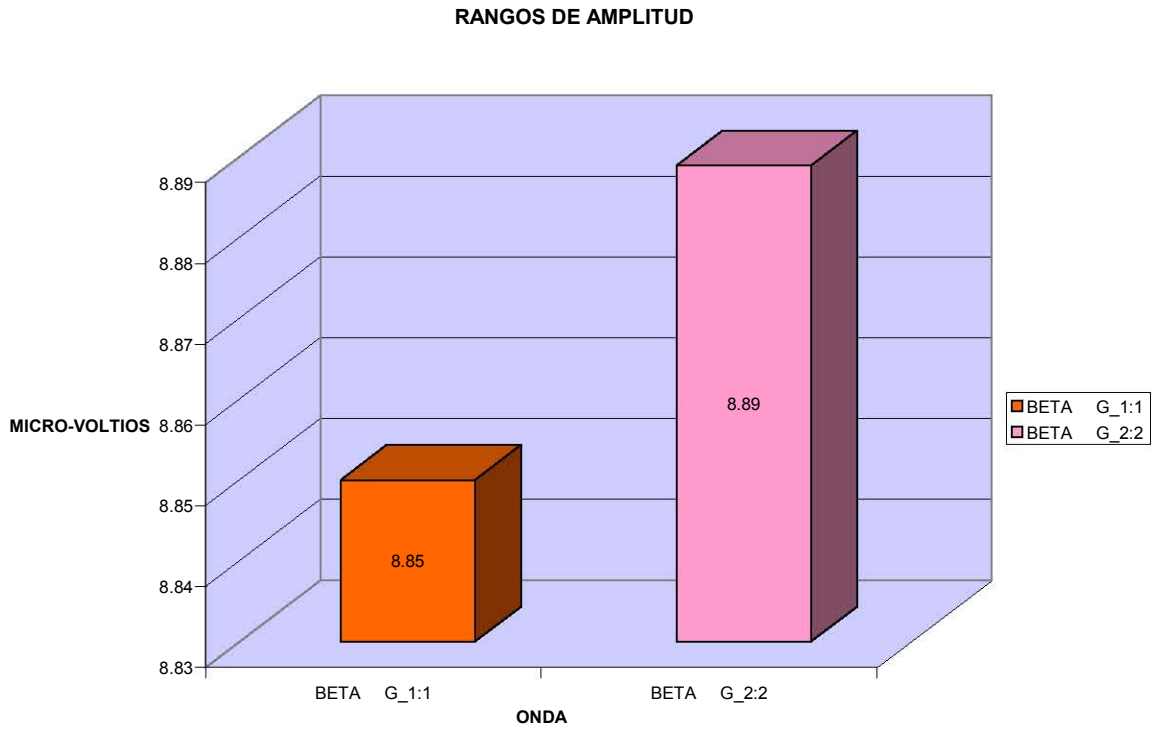
Mann-Whitney U Test (rangos2.sta)

By variable FASE

RAMP	Group 1: 1	Group 2: 2	THETA		U	Z	p-level
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2			
	487	416	185	0.8930288			0.37184843

ONDA	RANGO DE AMPLITUD	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
THETA G_1:1	20.21 ±	12.39	21
THETA G_2:2	15.50 ±	6.21	21

Grafica 12



Mann-Whitney U Test (rangos2.sta)

By variable FASE

Group 1: 1 Group 2: 2

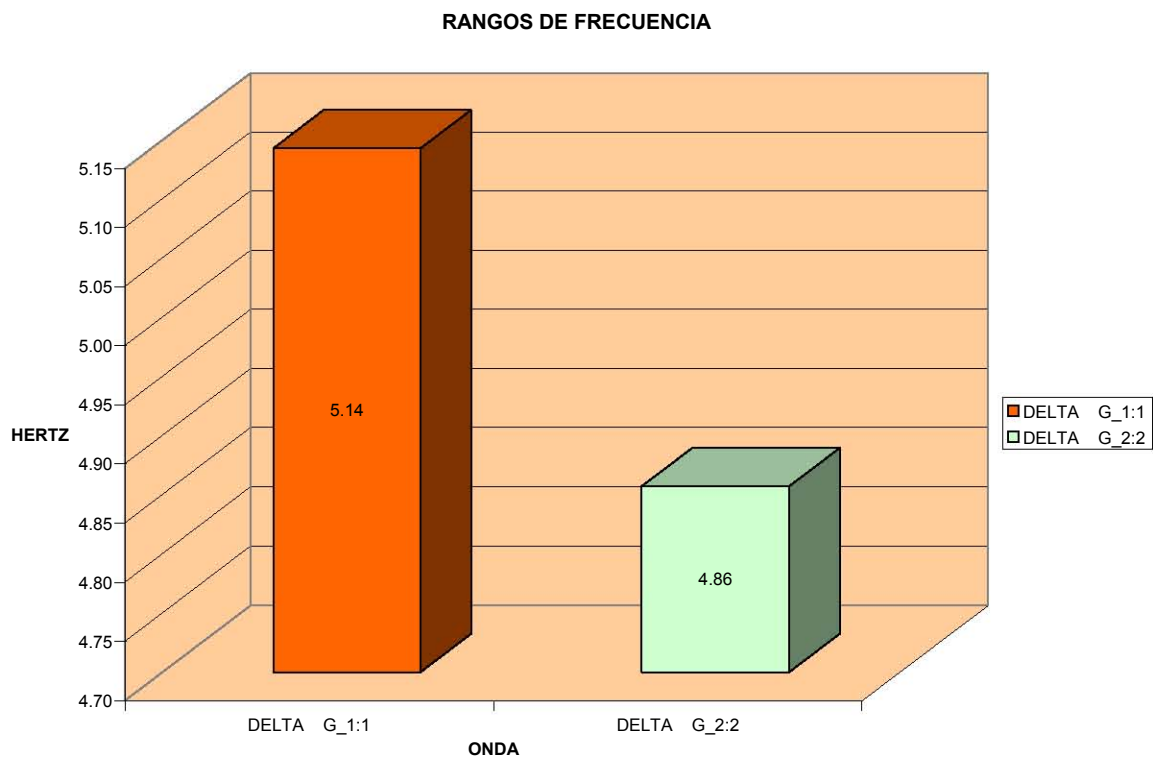
	BETA		U	Z	p-level
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2			
RAMP	104.5	85.5	40.5	0.36742347	0.71330559

ONDA	RANGO DE AMPLITUD	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
BETA G_1:1	8.85 ±	0.97	10
BETA G_2:2	8.89 ±	2.12	9

RESULTADOS

En lo referente a los rangos de frecuencia, tampoco encontramos diferencia estadísticamente significativa, aunque también se presentó una disminución de la misma, para la onda delta obtuvimos los siguientes datos: El rango de frecuencia en el electroencefalograma pre-tratamiento fue de 5.14 Hertz +/- 1.72 de 21 pacientes y durante el tratamiento fue de 4.86 +/- 1.31 hertz.

Grafica 13

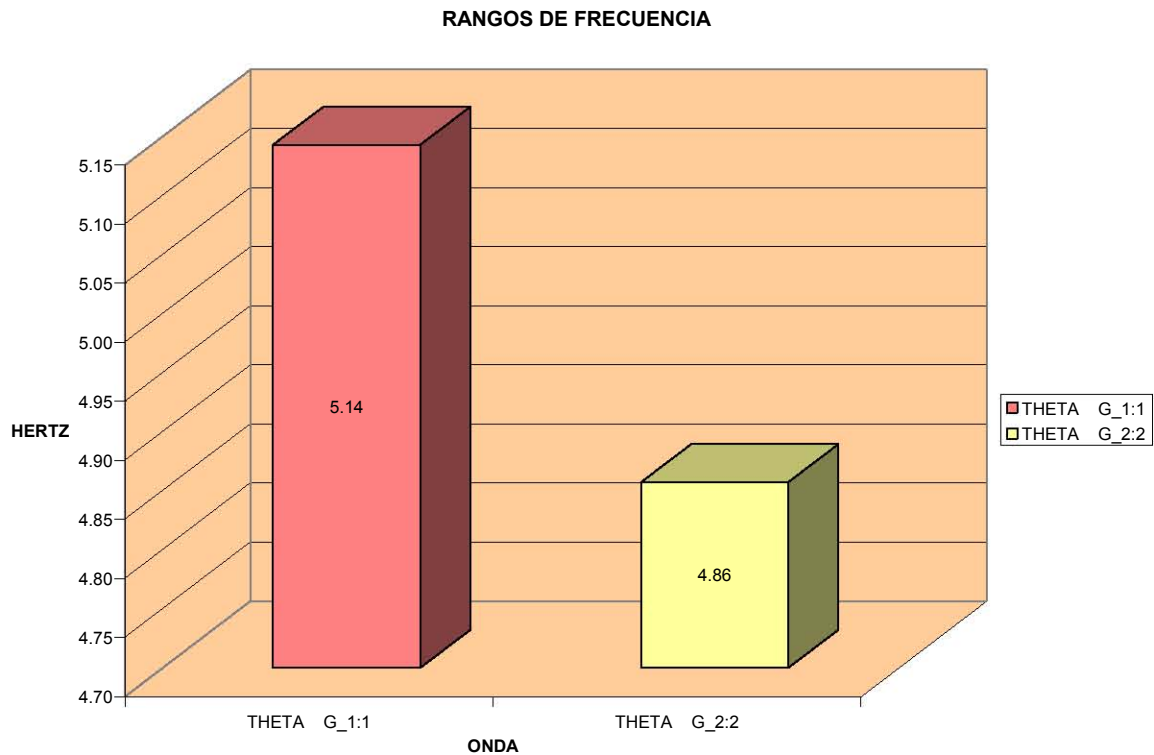


ONDA	RANGO DE FRECUENCIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
DELTA G_1:1	5.14	± 1.72	21
DELTA G_2:2	4.86	± 1.31	21

RESULTADOS

Para la onda theta pre tratamiento, el rango de frecuencia fue de 5.14 +/- 1.72 y durante el tratamiento, de 4.86 +/- 1.31 en 21 pacientes.

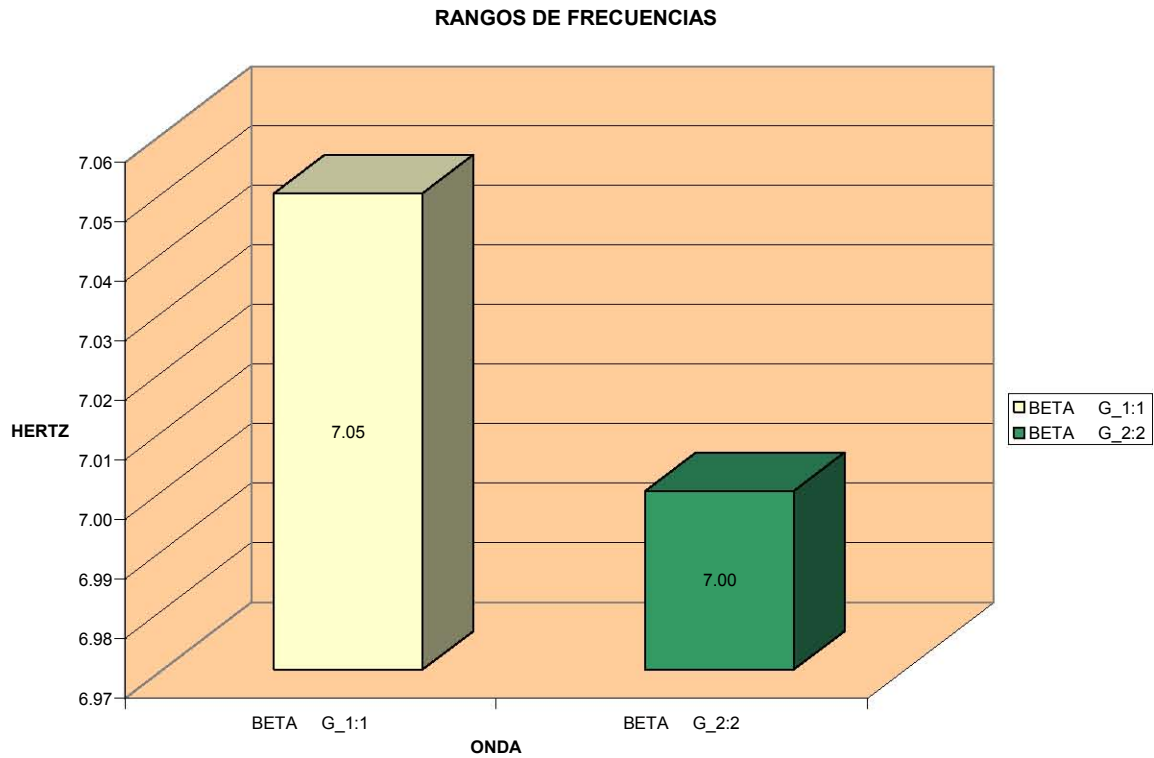
Grafica 14



ONDA	RANGO DE FRECUENCIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
THETA G_1:1	5.14	± 1.72	21
THETA G_2:2	4.86	± 1.31	21

RESULTADOS

Finalmente para la onda beta el rango de frecuencia previo al tratamiento fue de 7.00 y durante el mismo de 5.37 en 9 pacientes.



ONDA	RANGO DE FRECUENCIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	PACIENTES
BETA G_1:1	7.05	± 0.16	10
BETA G_2:2	7.00	± 0.00	9

DISCUSION

El electroencefalograma es un estudio indirecto de la actividad eléctrica del cerebro, en los fetos su realización puede ser muy difícil por que intervienen muchos factores, como son la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo de la madre, el liquido amniótico y la presentación del feto, ya que si se encuentra cefálico, la cabeza se encuentra fija, mientras que en presentación pélvica o transversa, la cabeza esta libre y hay más problemas para que se capte la señal, por otro lado el numero de electrodos colocados está limitado y también puede haber interferencia con la frecuencia cardiaca y respiración de la madre.

A pesar de estas dificultades técnicas, el equipo de electroencefalografía con el que contamos, amplia la señal de manera que podemos observar las diferentes ondas de manera adecuada.

Existen pocos estudios acerca del electroencefalograma fetal, sin embargo ya están establecidos los patrones por edad de gestación. Los cuales al compararlos con nuestros pacientes están acordes en su desarrollo.

Por otro lado se ha sugerido que los glucocorticoides, pueden tener efectos adversos en los fetos como son disminución del tamaño de estructuras cerebrales e hipomotilidad, por lo que no podemos descartar que también exista alteración a nivel funcional, no hay estudios en los cuales se realicen electroencefalogramas durante el uso de glucocorticoides, y a pesar de que nuestro número de pacientes es bajo, se demostró una disminución tanto de la amplitud como de la frecuencia de las ondas aunque no estadísticamente significativa, nosotros creemos que la causa es por el tamaño de la muestra , por otro lado habrá que dar seguimiento a estos pacientes para observar si la disminución de la amplitud de las ondas es transitoria o permanente y si hay o no, repercusión de la misma a largo plazo, ocasionando algún daño cortical.

CONCLUSIONES

El electroencefalograma realizado previo al uso de glucocorticoides, no demostró alteraciones significativas de acuerdo a lo reportado por la literatura.

De los electroencefalogramas realizados durante el tratamiento con glucocorticoides se encontraron dos cambios fundamentales: primero una disminución de la amplitud de las ondas delta, theta y beta, y segundo una disminución en su frecuencia, a pesar de que no fueron estadísticamente significativas.

La disminución de la amplitud puede ser una detención del desarrollo cerebral o bien ser transitoria sin efectos indeseables, lo que hace necesario dar un seguimiento a estos productos a largo plazo, lo cual puede ser a uno o dos años, los electroencefalogramas deben estar acordes con la edad, para pensar que no hubo repercusión de la disminución de la amplitud y frecuencia de las ondas.

RECOMENDACIONES

Estos resultados representan el primer reporte preliminar de este protocolo,

Se deben incluir mas casos para dar mayor soporte al estudio y así se pueda demostrar una diferencia estadísticamente significativa.

Se recomienda dar un seguimiento a estos productos, a largo plazo, el cual puede ser uno o dos años, momento en el cual todavía continúa la madurez cerebral.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Antonio Gil-Nagel, Jaime Parra y cols. Manual de Electroencefalografía. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. España 2001. pág. 1- 16 y 17-130.
2. - 10. Ballard P, Ballard R., Scientific Basis and Therapeutic Regimens For Use Of Antenatal Glucocorticoids. Am. J. Obstet Gynecol 1995.
- 3.- 7 Cabero R.L. Perinatología. Aceleración Farmacología de la Madurez Pulmonar. Editorial Masson. Barcelona España 2000.
- 4.- Desiderio Pozo Y cols. El Valor Del Electroencefalograma Fetal En La Asfixia Perinatal. Rev. Cubana Pediatr. 1998, vol. 67 (1).
- 5.- 3. Fiorelli R.S. Alfaro R. Complicaciones Medicas en el Embarazo. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México D: F: 1996.
- 6.- Josefina Hernández Cervantes, Jorge A. de León Rodríguez y cols. Utilidad Clínica De La Poligrafía En Los Neonatos. Revista mexicana de Pediatría. Vol. 71. núm. 1 ENE-feb.2004. pág. 28-32.
- 7.- 4 José M. Carrera Maciá. Protocolos de Obstetricia y Medicina Perinatal del Instituto Universitario Dexeus. Editorial Masson, 3ra. Edición. Barcelona España 2002.
8. - 23. Liggins GC, Howie RN. A controlled Trial Of Antepartum Glucocorticoid Treatment For Prevention Of The Respiratory Distress Syndrome In Premature Infants. Pediatrics 1972, 50: 526-34.
9. - 11 Matthews S Antenatal Glucocorticoids and Programming Of The Developing CNS. Pediatric Research 2000, Vol 47; 3.
10. - Moore k. Embriología Clínica. Editorial Interamericana 4ta. Edición, México D.F. 1998. pág. 478-517.
- 11.- Olga Simon. Electroencefalografía. Introducción y Atlas. Editorial Salvat. pág. Barcelona 1983.Pág. 36-72.
- 12.- 13 Salokorpi T, Sajaniemi N Hallback H. Randomized Study Of The Effect Of Antenatal Dexamethasone On Growth And Development Of Premature Children At The Corrected Age Of 2 Years. Acta Pediatric 86: 294-8, 1997.
- 13.- 14 Kauffman K, Seidler F, Slotkin T, Prenatal Dexamethasone Exposure Causes Loss Of Neonatal Hypoxia Tolerance: Cellular Mechanisms. Pediatric Research. Vol. 35. No. 5, 1994.

14.- Scher, MS, Sinha S y cols. Estimation Of Gestational Maturity Of Preterm Infants By Five Fetal Sonographyc Measurements Compared With Neonatal EEG And The Last Menstrual Period. Developmental Neurophysiology Laboratory, Magee Women's Hospital, Pittsburgh, USA. Electroencephalography. Clinical Neurophysiology, 95 (6), 408-14, 1995. Dec.

15. - 12 Whitelaw A. Thoresen M, Antenatal Steroids and The Developing Brain. Arch. Dis Fetal Neonatal Ed. 2000; 83:F154.