



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA**

**“ADMINISTRACION DE CORTICOESTEROIDES
PRENATALES Y SUS EFECTOS EN LA
MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:

ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. KARINA MANCILLA MÉNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“ADMINISTRACION DE CORTICOESTEROIDES PRENATALES Y
SUS EFECTOS EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD
NEONATAL”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. KARINA MANCILLA MÉNDEZ

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELÁSQUEZ
DIRECTOR GENERAL DEL HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HIES.

ASESORES

DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE NEONATOLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HIES

DR. FRANCISCO FAJARDO OCHOA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE NEONATOLOGIA
ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HIES

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO DEL 2010.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Porque hiciste realidad este sueño, por todo el amor con el que me rodeas, por estar conmigo a cada momento y en cada paso que daba.

A mis padres

A quienes sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. A quienes la ilusión de su vida ha sido convertirme en una persona de provecho. Lo cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

Sabiendo que no existirá una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sientan que el objetivo logrado también es de ustedes y que la fuerza que me ayudo a conseguirlo fue su apoyo.

A mi abuelita Esther

Como siempre tus oraciones fueron escuchadas, por el amor que siempre me has brindado, también formas parte de este logro tan importante para mí.

A mis hermanos

Por el gran apoyo brindado durante los años más difíciles y más felices de mi vida, en los cuales he logrado terminar mi carrera profesional.

A mis amigos

Por su confianza y lealtad. Por acompañarme a lo largo de mi carrera profesional y no solamente en ella sino también en mi vida. En especial a Vicky, por su apoyo incondicional y sobre todo su calidad humana.

A mis asesores de tesis

Por su disposición permanente e incondicional en aclarar mis dudas y por sus sustanciales sugerencias durante la redacción de la Tesis. Gracias por todo lo que me han enseñado.

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Planteamiento de problema.....	5
4. Marco teórico.....	7
4.1 Desarrollo pulmonar y factor surfactante.....	8
4.2 Antecedentes historicos.....	12
4.3 Efectos de los corticoesteroides a nivel pulmonar.....	14
4.4 Efectos sobre el sistema nervioso central.....	15
4.5 Efectos de los corticoesteroides sobre otros sistemas.....	16
4.6 Indicaciones para el uso de corticoesteroides.....	17
4.7Betametasona vs dexametasona.....	20
5. Objetivos.....	23
6. Justificación.....	24
7. Material y métodos.....	26
8. Operalización de variables.....	30
9. Descripción general del estudio.....	33
10. Resultados.....	39
10.1 Estadística descriptiva.....	39
10.2 Estadística comparativa.....	44
11. Discusión.....	47
12. Conclusiones.....	53
13. Anexos.....	55
14. Bibliografía.....	70

1. RESUMEN

Introducción: En los últimos dos decenios, la tasa de partos prematuros se ha incrementado más del 30%, este aumento se ha convertido en un problema sanitario y económico de primer orden. La administración prenatal de corticoesteroides antes del parto prematuro es una intervención benéfica. Crowley demostró que el tratamiento con corticoesteroides prenatales reduce el SDR en un 47%, la mortalidad neonatal en un 40% y la hemorragia intraventricular en un 52%.

Objetivo: Evaluar el efecto de los corticoesteroides prenatales sobre la mortalidad y morbilidad en el recién nacido pretermino de 24 hasta 34 semanas de gestación.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de recién nacidos prematuros de las 24 a las 34 semanas de gestación para evaluar la aplicación de corticoesteroides y los efectos que estos tienen en la morbi-mortalidad, realizado en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora del 26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009.

Resultados: Cumplieron con los criterios de inclusión 165 pacientes, de los cuales solo al 40% (n=66) recibieron corticoesteroides prenatales. El corticoesteroide más utilizado fue la Betametasona en un 80.3% (n=53). El tiempo entre la administración y el nacimiento tuvo una media de 1.5 días. Los recién nacidos se dividieron en 2 grupos: grupo I, 99 neonatos sin aplicación de corticoesteroides prenatales y grupo II con 66, a los cuales si se les administro. La presencia de patologías maternas asociadas con el embarazo no tuvieron diferencias significativas en ambos grupos sin embargo se presentaron más en el grupo control con 28 casos contra 9 del grupo de estudio. La ruptura prolongada de membranas fue significativamente menor en el grupo control (P=0.001). La aplicación de surfactante pulmonar fue necesaria en 16 pacientes contra 10 del grupo de estudio. El apoyo con ventilación mecánica asistida también tuvo mayor frecuencia en el grupo I con 40 pacientes y sólo 16 del grupo II. El síndrome de distress respiratorio, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrosante y la persistencia del conducto arterioso se vio incrementada en frecuencia en el grupo control, aunque estadísticamente no fue significativo. La media en los días de estancia intrahospitalaria fue menor en los pacientes del grupo II. La mortalidad neonatal se presento en 29 pacientes del grupo I contra 19 del grupo II, siendo la principal causa de mortalidad el síndrome de distress respiratorio en ambos grupos.

Conclusión: El tratamiento con corticosteroides prenatales reduce el riesgo de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, uso de surfactante, necesidad de asistencia respiratoria y días de estancia hospitalaria. Los resultados de esta revisión apoyan el uso de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal.

2. INTRODUCCIÓN

La incidencia de partos pretérmino así como la supervivencia de los recién nacidos prematuros aumenta cada día. Este aumento se ha convertido en un problema sanitario y económico de primer orden. La prematuridad es el mayor reto al que se enfrenta la asistencia perinatal actual, siendo la prevención del parto pretermino y la reducción de posibles secuelas su primer objetivo. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define prematuridad como aquel nacimiento de más de 20 semanas y menos 37 semanas de gestación, con peso al nacer mayor de 500g y menor de 2500g. (2)(3) La Academia Americana de Pediatría (AAP) propone el límite de prematuridad como aquel recién nacido menor de 38 semanas. (3).

Anualmente se informan 13 millones de nacimientos prematuros en el mundo. (4). En Estados Unidos se reporta una incidencia de partos prematuros del 11%, entre 5% y 7% en Europa y aproximadamente 6.5% en Canadá. (5). En México en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes se reporta una incidencia de 19.7%. (4)

La inmadurez pulmonar constituye el principal problema del recién nacido prematuro, expresándose al nacer en forma de síndrome de distrés respiratorio (SDR). (1) También existen muchos otros problemas en este grupo vulnerable de neonatos nacidos antes de término, como son: hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP), infecciones, etc. (6)

La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoesteroides es la intervención que más ha cambiado su pronóstico ya que, desde los trabajos de Liggins, se conoce la posibilidad de prevenirlo mediante la administración antenatal de estos fármacos. (1)

Los corticoesteroides aceleran la maduración pulmonar, regulando una gran variedad de sistemas bioquímicos dentro de los neumocitos tipo 2. Pero también influyen en el desarrollo de varios sistemas del organismo. (1) Ahora se sabe que la administración de esteroides a la madre embarazada se ha asociado a disminución en la incidencia de SDR, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y mortalidad neonatal.

Se ha observado que el máximo beneficio en el recién nacido se obtiene de 24 horas a siete días después de la administración materna de esteroides.

Probablemente el efecto benéfico más importante asociado al uso prenatal de esteroides sea la disminución en la mortalidad neonatal. (6)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los efectos en la administración de corticoesteroides prenatales sobre la mortalidad y morbilidad neonatal?

El desarrollo de estrategias efectivas para mejorar la calidad de atención es un reto importante en la medicina perinatal. La administración prenatal de corticoesteroides antes del parto prematuro es una intervención benéfica, sin embargo, su uso sigue siendo variable y subóptima en algunas Instituciones.

En los últimos dos decenios, la tasa de partos prematuros se ha incrementado más del 30%. Este aumento en parte se debe a la prolongación de la edad para la maternidad y al aumento de las gestaciones múltiples secundarias a las tecnologías de reproducción asistida.

La innovación en el tratamiento de estos prematuros ha mejorado la supervivencia. La morbilidad neonatal es de magnitud variable, depende principalmente del peso y edad gestacional, así como de las intervenciones terapéuticas realizadas.

Dentro de las patologías presentadas en este grupo se encuentran: el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrosante (ECN), retinopatía del prematuro (ROP), persistencia del conducto arterioso (PCA), etc., produciendo a largo plazo graves complicaciones tales como son parálisis cerebral, deficiencias visuales y auditivas, dificultad para el aprendizaje y problemas de comportamiento, entre otras.

Los esteroides prenatales han sido utilizados por más de tres décadas con el afán de reducir la frecuencia de complicaciones neonatales, principalmente en el síndrome de dificultad respiratoria. Estos efectos benéficos de los esteroides sobre la maduración pulmonar han sido informados desde 1972. (4)

Los actuales datos documentan los efectos benéficos de los esteroides para reducir no sólo el síndrome de dificultad respiratoria, sino también la hemorragia intraventricular y la mortalidad neonatal. (4)

4. MARCO TEORICO

Anualmente ocurren en el mundo 4 millones de muertes neonatales y gran proporción es debida a problemas asociados a la prematurez. (6)

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una complicación grave del parto prematuro y la causa principal de muerte neonatal temprana y discapacidad. Afecta hasta la quinta parte de los neonatos con bajo peso al nacer (menos de 2500gr) y a dos tercios de los neonatos con muy bajo peso al nacer (1000-1500gr). (7)

El riesgo de SDR aumenta a menor edad gestacional: 60% de los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación, 30% de los nacidos entre la 28 y 34 semanas de gestación, y menos del 5% de los nacidos después de las 34 semanas de gestación desarrollarán SDR. (8)

Otros factores que aumentan el riesgo de SDR incluyen el sexo masculino, la diabetes gestacional, asfixia perinatal, hipotermia y gestaciones múltiples. La ruptura prolongada de membranas al igual que los corticoesteroides prenatales disminuye el riesgo de SDR. Con el advenimiento de las terapias para SDR, incluyendo corticoesteroides prenatales y terapia de reemplazo con factor surfactante, la mortalidad se redujo casi del 100% a menos del 10% en los últimos años. (8)

Un neonato pretérmino tiene inmadurez y falta de desarrollo de algunos órganos y sistemas. Así la falta de maduración pulmonar es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. También existen muchos otros problemas como lo son: hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, etc. (6)

La insuficiencia respiratoria en estos neonatos se produce como resultado de la deficiencia de surfactante, el desarrollo anatómico deficiente de los pulmones y la inmadurez de otros órganos. (7) Las anomalías fisiológicas que se presentan son la reducción hasta de una décima parte de la adaptabilidad pulmonar normal, disminución de la perfusión pulmonar del 50-60%, gran cortocircuito de derecha a izquierda, reducción de la circulación sanguínea en el lecho capilar pulmonar, ventilación alveolar disminuida y volumen pulmonar disminuido. (7)

4.1 DESARROLLO PULMONAR Y FACTOR SURFACTANTE

Es útil conocer el desarrollo del pulmón fetal para comprender por qué se produce el SDR y por qué los corticoesteroides funcionan.

El desarrollo del pulmón fetal puede dividirse en cinco estadios: embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular terminal y alveolar. (9,10)

El pulmón aparece primero como una protuberancia del intestino anterior primitivo entre los 22 a 26 días posteriores a la concepción. A los 34 días, la protuberancia se divide en lado izquierdo y derecho y posteriormente se desarrollan las unidades principales del pulmón. Los pulmones maduros contienen más de 40 tipos de células diferentes que derivan de este tejido primitivo. (9)

Entre las 8 y 16 semanas de gestación las vías respiratorias bronquiales principales y las unidades respiratorias asociadas del pulmón se desarrollan de manera progresiva. En esta etapa los vasos sanguíneos pulmonares también comienzan a desarrollarse de forma paralela. (9)

Entre las 17 y 25 semanas de gestación, las vías respiratorias crecen, se ensanchan y se alargan (canalización). Se forman los bronquiolos terminales con agrandamientos que posteriormente dan lugar a los sacos terminales (alvéolos primitivos). Estas son las unidades funcionales del pulmón (lobulillos respiratorios). En este estadio la creciente proximidad de los capilares sanguíneos inicia la interfase aire-sangre, necesaria para el intercambio efectivo de aire.

Este intercambio sólo se puede producir en los bronquiolos terminales. Al final del estadio canalicular se pueden observar los neumocitos tipo I y II en los alvéolos. (9)

Entre las 28 y 35 semanas de gestación se pueden contar los alvéolos y con el aumento de la edad los mismos maduran. Entre las 29 semanas y el término el volumen pulmonar aumenta cuatro veces. El número de alvéolos muestra un aumento curvilíneo con la edad, pero una relación lineal con el peso corporal. En el momento del nacimiento hay como promedio 150 millones de alvéolos (la mitad del número esperado en la etapa adulta). Los alvéolos producen surfactante.

El estadio alveolar continúa durante uno a dos años después del nacimiento. En el neonato prematuro, es probable que el bajo número de alvéolos contribuya a la disfunción respiratoria. (9,10)

El pulmón fetal también madura bioquímicamente con el aumento de la gestación. El surfactante pulmonar se fabrica en el aparato de Golgi. (8) Los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II, que almacenan surfactante, aparecen entre las 22 a 24 semanas. (8,9) El surfactante es una mezcla compleja de lípidos y apoproteínas y sus constituyentes principales son dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y las apoproteínas A, B, C y D. (9,10)

La apoproteína A ayuda a regular la secreción del surfactante. La B facilita su captación, la apoproteína C facilita la absorción y difusión de los fosfolípidos en el revestimiento de los alveolos y la D podría desempeñar un papel en la recaptación y el reciclaje del surfactante. (8)

El surfactante es necesario para mantener la estabilidad en el momento de la espiración y evitar el colapso de los alvéolos. Los neonatos prematuros presentan una deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante que los predispone al SDR.

Con un volumen pulmonar bajo asociado a la espiración, la tensión superficial aumenta significativamente, lo que provoca atelectasia con derivación intrapulmonar posterior, desigualdad de ventilación/perfusión y finalmente insuficiencia respiratoria. (9)

La pérdida capilar permite a los inhibidores plasmáticos alcanzar los alvéolos y desactivar cualquier surfactante que pueda estar presente. La hipoxia, la acidosis y la hipotermia (problemas frecuentes en el prematuro) pueden reducir la síntesis de surfactante necesaria para renovar el surfactante perdido del sistema. El sistema antioxidante pulmonar se desarrolla junto con el sistema de surfactante y la deficiencia del mismo también somete al neonato prematuro al riesgo de enfermedad pulmonar crónica. (9)

Actualmente se han hecho patentes los beneficios de los esteroides en el campo perinatal; la terapia con esteroides, ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de SDR. Su uso adecuado ha marcado una era, que ha traído como consecuencia beneficios palpables en el manejo del prematuro. (6, 10)

4.2 ANTECEDENTES HISTORICOS

Liggins en 1969 investigaba los efectos de la dexametasona sobre el parto prematuro en ovejas, encontró que se producía mayor distensión pulmonar en aquellas en las que se esperaba una mala ventilación pulmonar. Especuló, a partir de estas observaciones, que era posible que la dexametasona hubiera acelerado la aparición del surfactante pulmonar.

La hipótesis es que los corticosteroides desencadenan la síntesis de ácido ribonucleico que codifica las proteínas que participan en la biosíntesis de los fosfolípidos o en la degradación del glucógeno. Los trabajos posteriores sugirieron que, en los modelos animales, los corticosteroides promueven la maduración de varios sistemas orgánicos. (Padbury 1996; Vyas 1997) (9)

En 1972, Liggins y Howie fueron los primeros que informaron que el tratamiento prenatal con corticoesteroides en mujeres con amenaza de parto pretérmino reducía significativamente la mortalidad e incidencia del síndrome de distress respiratorio (SDR) en los recién nacidos. (9) Estos resultados han sido replicados en numerosos estudios observacionales como lo es el caso de Crowley quien resumió 12 estudios controlados randomizados, (11) demostrando que el tratamiento con corticoesteroides prenatales reduce el SDR en un 47%, la mortalidad neonatal en un 40% y la hemorragia intraventricular en un 52%. (12) Por lo que en 1990 después de la publicación del meta-análisis de Crowley, un grupo de expertos recomendó su uso sistemático. (13)

A pesar de los numerosos estudios que corroboraban los resultados benéficos de la aplicación prenatal de corticoesteroides existía la preocupación acerca de la calidad en las pruebas, así como temores de posibles efectos secundarios, por lo que los médicos dudaron en la adopción de este tratamiento como una práctica de rutina.

Décadas más tarde pocos recién nacidos prematuros se beneficiaban del tratamiento prenatal con corticoesteroides. Para hacer frente a esta controversia se realizó en 1994 una conferencia de consenso, promovida por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), recomendando el uso de corticoesteroides en toda amenaza de parto prematuro antes de la semana 35. (14,15)

4.3 EFECTOS DE LOS CORTICOESTEROIDES A NIVEL PULMONAR:

Los efectos bioquímicos que se producen con la aplicación de corticoesteroides prenatales son: la inducción de producción de surfactante en los neumocitos tipo II, aumento en las proteínas A, B, C y D del surfactante y el incremento en las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. (14) También se estimula el desarrollo estructural del pulmón aumentando el volumen alveolar. Estos cambios en la maduración tienen como resultado la mejora en el intercambio gaseoso y la función respiratoria. Es importante destacar que los recién nacidos expuestos a esteroides presentan mejor respuesta al tratamiento con surfactante. (14,15)

Otros efectos a nivel pulmonar son:

- Disminución del líquido alveolar e intersticio pulmonar
- Favorecen la diferenciación celular del epitelio alveolar
- Propician la condensación del mesénquima
- Disminuyen el paso de proteínas hacia el interior de los alvéolos
- Activan enzimas antioxidantes
- Incrementan la distensibilidad del alvéolo y el volumen máximo pulmonar (10)

4.4 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Los corticosteroides parecen producir efectos vasoconstrictores importantes sobre el flujo sanguíneo cerebral del feto, lo que lo protege contra la hemorragia intraventricular en reposo y en condiciones que producen vasodilatación, como la hipercapnia (Schwab 2000). (8) Este efecto protector es más evidente en las hemorragias de la matriz germinal. (10).

Roberts y Dalziel en el 2006 confirmaron los beneficios de los corticoesteroides los cuales incluyen la disminución de la hemorragia intraventricular y el SDR. Esta revisión muestra que si los esteroides se administran a partir de la semana 26 de gestación disminuye la incidencia de SDR, lo cual no se ve en los menores de 26 semanas. Sin embargo, la incidencia de hemorragia intraventricular todavía puede verse reducida si los esteroides se administran antes de la semana 26 de gestación. (8,9) Por lo tanto debido al aparente beneficio en cuanto a la disminución de hemorragia intraventricular, la administración de corticoesteroides es recomendable a partir de las 24 semanas de gestación. (16)

Un esquema único de corticoesteroides no se asocia con alteraciones en el coeficiente intelectual del niño, incluyendo el área cognitiva y verbal. (10)

En un estudio retrospectivo y no controlado con placebo, realizado por Oliver Baud y cols., sugiere que la Betametasona reduce aproximadamente en un 50% la tasa de leucomalacia periventricular en prematuros, en comparación con aquellos nacidos con madres no tratadas durante el embarazo. (16)

4.5 EFECTO DE LOS CORTICOESTEROIDES SOBRE OTROS SISTEMAS

GASTROINTESTINAL:

Se ha comprobado que el uso de esteroides antenatales es eficaz para inducir maduración pulmonar y en estudios con animales se ha visto que inducen maduración de la mucosa intestinal y de sus microvellosidades, estimulando la producción de maltasa y sacarasa y la función de la bomba Na/K ATPasa. (17)

Las meta-análisis publicadas por Dalziel, Sinclair y Crowley revelan disminución en la incidencia de enterocolitis necrotizante con el uso de corticoesteroides. (10) Además de la maduración de glándulas intestinales y de las vellosidades intestinales producen inducción sobre algunas enzimas pancreáticas, de la gluconeogénesis, formación de canalículos biliares e inducción de sistemas enzimáticos. (1)

CARDIOVASCULAR:

Los efectos cardiovasculares de los corticoesteroides han sido bien descritos, estos incluyen el aumento de la presión arterial sistémica, mejoría en la adaptación cardiovascular y mejoría de la contractibilidad miocárdica.

(18)

RENAL:

- Disminución de excreción fraccionada de sodio
- Mejoría de la filtración glomerular
- Mejoría de la función tubular

ENDOCRINO:

- Regulación del metabolismo de las hormonas tiroideas
- Aumento de triyodotironina

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

Una de las razones por la que algunos recién nacidos no desarrollan PCA se debe a la síntesis de glucocorticoides inducida por el estrés intrauterino. Se ha visto en los ensayos realizados que los neonatos con la menor incidencia de PCA fueron aquellos cuyas madres se trataron con esteroides antes del parto.

Así pues, parece que el efecto protector de la terapia con corticoesteroides se extiende a la disminución de la incidencia y complicaciones de la PCA. (10,18)

RETINOPATIA DEL PREMATURO

Los corticoesteroides administrados en el periodo prenatal se asocian con una reducción de la incidencia de la retinopatía del prematuro y de sus formas graves. Los mecanismos de esta acción no están suficientemente aclarados. Es probable que puedan acelerar la maduración de la vasculatura de la retina, tal como lo hacen en el pulmón y el aparato digestivo, o que también actúen estabilizando los capilares retinianos. Asimismo, se especula que los corticoesteroides podrían disminuir el estrés oxidativo. (19)

Como resultado de estos hallazgos y de los trabajos posteriores, los corticosteroides se convirtieron en el pilar del tratamiento profiláctico en el parto prematuro. Sin embargo, quedaron varios temas pendientes con respecto al uso de corticosteroides prenatales. (8)

4.6 INDICACIONES PARA EL USO DE CORTICOESTEROIDES

Se recomienda el uso del esquema único de corticoesteroides prenatales en toda paciente, cuya edad de gestación esté comprendida entre las 24-34 semanas y 6 días, con riesgo de parto pretérmino en los 7 días siguientes.

En este grupo se incluyen:

- Amenaza de parto pretérmino
- Hemorragia pre-parto con riesgo de parto pretérmino
- Ruptura prematura de membranas sin corioamnionitis
- Cualquier condición materna y/o fetal que requiera resolución obstétrica en este período (10)

DOSIFICACIÓN

Se utilizan fundamentalmente dos tipos de corticoides prenatales, la betametasona y la dexametasona. (1) Estos dos esteroides han sido identificados como los más apropiados para su uso prenatal ya que atraviesan fácilmente la placenta, tienen larga vida media y limitada actividad mineralocorticoide. (20) Según datos aportados por el estudio EURAIL (Europe Against Immature Lung) en algunos centros españoles también se han utilizado hidrocortisona y actocortina (1).

Un ciclo de betametasona comprende dos dosis intramusculares de 12 mg separadas por 24 horas y un ciclo de dexametasona comprende cuatro dosis intramusculares de 6 mg con intervalo de 12 horas entre ellas. Tanto la betametasona como la dexametasona tienen una débil actividad inmunosupresora y una duración máxima de su efecto de 24 horas a 7 días. (1) Ambos tipos de corticoides se diferencian en la orientación de un grupo metilo en la posición 16, y en que la dexametasona contiene agentes sulfito que le confieren capacidad neurotóxica.

4.7 BETAMETASONA VS DEXAMETASONA

Diferentes estudios en animales de experimentación han demostrado que la exposición prenatal a betametasona es más favorable que la exposición prenatal a dexametasona, debido a la potencial neurotoxicidad de esta última y a que se ha comprobado que sólo la betametasona disminuye la mortalidad neonatal y la incidencia de leucomalacia periventricular. (21) La administración de dexametasona prenatal está asociado con cambios en la maduración en el receptor de N-methyl-D-aspartato (NMDA), acentuando potencialmente la interacción con la cascada excitotóxica. Por consiguiente, altera la movilización de Calcio a la neurona, lo cual pudiera ocasionar una lesión neurológica. (10)

En el 2005 Remigiuz y Lemancewicz realizaron un estudio comparativo entre Betametasona y dexametasona y los efectos que producían sobre el flujo cerebral, éste se realizó por medio de estudio Doppler, observándose una disminución significativa en el flujo de la arteria cerebral media a las 72 horas después de la primera dosis de dexametasona. (22)

Los efectos benéficos de los cursos completos de corticoesteroides son mayores si hay más de 24 horas y menos de 7 días transcurridos entre la administración inicial y el nacimiento. Sin embargo el parto prematuro a menudo suele ser inevitable por algunas indicaciones maternas o fetales para interrupción del embarazo antes de terminado el tratamiento. Elimian y col., reportaron en el 2007 que la exposición a una dosis de 12mg de betametasona intramuscular antes del nacimiento reduce significativamente la necesidad de vasopresores en el período neonatal inmediato. Sobre esta base, llegaron a la conclusión de que incluso frente a un nacimiento inminente los corticoesteroides pueden ser útiles y deben ser administrados. (20)

Existe cierta preocupación acerca del uso de corticosteroides en las mujeres con ruptura prematura de membranas, debido al riesgo posiblemente mayor de infección materna y neonatal (Imseis 1996: NIH 1994). La eficacia de este tratamiento en los nacimientos múltiples sólo se ha abordado de manera retrospectiva (Turrentine 1996). (8)

5. OBJETIVOS

General:

Evaluar el efecto de los corticoesteroides prenatales sobre la mortalidad y morbilidad en el recién nacido pretermino de 24 hasta 34 semanas de gestación.

Específicos:

- Determinar la frecuencia en la aplicación de corticoesteroides prenatales.
- Determinar si existió alguna patología materna durante el embarazo.
- Conocer la edad gestacional, peso y sexo que predominó en el estudio.
- Identificar el corticoesteroide mayormente utilizado.
- Conocer si existió la necesidad de utilizar terapia de remplazo con factor surfactante.
- Identificar el uso de ventilación mecánica asistida.

6. JUSTIFICACION

La prematurez es el trastorno más importante de la medicina perinatal y constituye un grave problema de salud pública.

Las medidas de prevención son esenciales para reducir la magnitud del problema. En el periodo prenatal la disminución de la prematurez es la principal estrategia, pero resulta extremadamente difícil de alcanzar y es algo que supera los alcances de la medicina.

Desde hace más de 30 años hay evidencias irrefutables de que los corticoesteroides administrados a la madre antes del nacimiento prematuro reducen la mortalidad y morbilidad neonatal en especial el síndrome de distress respiratorio, hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante, entre otras.

En una conferencia de consenso, promovida por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se recomendó el uso de corticoesteroides en toda amenaza de parto prematuro antes de la semana 34. (10) Sin embargo este tipo de consenso no existe en México, donde hay gran variabilidad en las tasas de exposición a corticoesteroides por lo que siguen naciendo niños con SDR, por no haber recibido esta profilaxis o por resultar ineficaz.

A la luz de esta controversia decidimos realizar un estudio con el objetivo de evaluar los efectos de los corticoesteroides prenatales sobre la mortalidad y morbilidad en el recién nacido pretérmino Y aunado a ello, la falta de un estudio en nuestro hospital.

7. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Estudio descriptivo y retrospectivo de recién nacidos con diagnóstico prematuridad de las 24 a las 34 semanas de gestación atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del 26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009.

Determinación de la unidad de análisis:

Lo conformaron todos los pacientes con diagnóstico de prematuridad entre la semana 24 y 34 de gestación.

Universo:

Constituido por 571 pacientes con diagnósticos de prematuridad y síndrome de distress respiratorio atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora en un periodo de tiempo de 1 año (26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009). Así como los expedientes maternos de cada uno de los pacientes que entraron en nuestro estudio.

Tamaño de la muestra:

Se incluyeron un total de 165 recién nacidos que reunieron todos los criterios de inclusión. Así como 152 expedientes maternos, en 12 de los casos se trataban de embarazos múltiples incluyéndose unos trillizos.

Selección de la muestra:

Se utilizó para la selección de la muestra el método no probabilístico, se escogieron los expedientes clínicos por conveniencia.

Recolección de datos:

Se realizó a través de la revisión de expedientes de los recién nacidos que contaban con el diagnóstico de ingreso y egreso de prematuridad y síndrome de distress respiratorio de las 24 hasta las 34 semanas de gestación. Y la revisión de expedientes maternos de los casos ingresados en el estudio para corroborar la administración o no de corticoesteroides prenatales.

La información se obtuvo a través de llenado de hojas de cálculo por medio de Microsoft Office Excel previamente elaboradas con los datos necesarios según los objetivos planteados.

Al final procesamos los datos por medio del programa estadístico SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences) en donde se procedió a la conformación de cuadros de frecuencia y cruces de variables, obtenidos los resultados se procesaron y analizaron utilizando nuevamente el programa Microsoft Office Excel.

El estudio fue realizado en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) del 26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009.

Criterios de inclusión:

Recien nacido pretermino con edad gestacional igual o mayor de 24 semanas de gestación y menores o iguales a 34 semanas de gestación.

Criterios de exclusión y de eliminación:

- Recién Nacidos con malformaciones congénitas mayores o con presencia de alguna enfermedad genética.
- Recién Nacidos que recibieron corticoesteroides prenatales por causas diferentes al parto pretermino por ejemplo los hijos de madre con Lupus Eritematoso Sistémico.
- Pacientes que por alguna razón fueron transferidos a otras unidades.
- Datos incompletos en los expedientes clínicos.
- Pacientes referidos de otras unidades a nuestra institución con expediente incompleto.
- Expedientes neonatales no encontrados.
- Expedientes maternos no encontradas para verificar la aplicación de corticoesteroides prenatales.

8. OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

CONCEPTO	ESCALA DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad Materna: Tiempo transcurrido del nacimiento hasta el día del estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 15 años • 15-19 años • 20-34 años • Mayor de 35 años 	Nominal Cuantitativa
Patología Materna Asociada: Enfermedades que se presentan en la madre y que son capaces de desencadenar el trabajo de parto, si no son tratadas adecuadamente.	Si/No	Nominal Cualitativa
Ruptura prolongada de membranas: Perdida de continuidad de las membranas corioamnióticas con un periodo de latencia de mayor de 24h	Si/No	Nominal Cualitativa
Aplicación de Corticoesteroide: Administración de algún corticoesteroide de manera prenatal.	Si/No	Nominal Cualitativa
Corticoesteroide administrado: Fármacos utilizados.	Betametasona/Dexametasona/Hidrocortisona	Nominal Cualitativa
Dosis esteroide: Cantidad de dosis administradas.	Numero de dosis	Nominal Cuantitativa
Tiempo transcurrido: Tiempo entre la aplicación de corticoesteroide y nacimiento.	Días	Nominal Cuantitativa

CONCEPTO	ESCALA DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad gestacional por FUM o Ballard: Tiempo transcurrido desde la gestación hasta el momento de nacimiento.	Semanas de gestación de las 24 a las 34.	Nominal Cuantitativa
Vía terminación del embarazo: Medio por el que se obtuvo el recién nacido.	Parto/Cesara	Nominal Cualitativa
Sexo: Diferencia constitutiva entre hombre y mujer.	Femenino/Masculino	Nominal Cualitativa
Peso al nacer: Medida de volumen.	<ul style="list-style-type: none"> • <1000gr • 1000-1499gr • 1500-1999gr • 2000gr-2499gr • 2500-2999gr 	Nominal Cuantitativa
Apgar al minuto: Prueba que se realiza a los recién nacidos en la que se asigna una puntuación de 5 parámetros.	1-10	Nominal Cuantitativa
Apgar al quinto minuto: Prueba que se realiza a los recién nacidos en la que se asigna una puntuación de 5 parámetros.	1-10	Nominal Cuantitativa
Surfactante: Aplicación de terapia de reemplazo con factor surfactante.	Si/No	Nominal Cualitativa
Ventilación Mecánica Asistida: Necesidad de apoyo ventilatorio por medio de ventilación mecánica.	Si/No	Nominal Cualitativa
Síndrome de Distress Respiratorio: Dificultad respiratoria secundaria a deficiencia de surfactante.	Si/No	Nominal Cualitativa

CONCEPTO	ESCALA DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Hemorragia Intraventricular: Sangrado de la matriz germinal periventricular subependimaria.	Si/No	Nominal Cualitativa
Enterocolitis Necrotizante: Lesión de la mucosa intestinal y la vasculatura.	Si/No	Nominal Cualitativa
Persistencia del conducto arterioso: Conexión persistente entre la arteria pulmonar y la aorta despues de 48h.	Si/No	Nominal Cualitativa
Retinopatía del prematuro: Falta de vascularización de la retina.	Si/No	Nominal Cualitativa
Displasia Broncopulmonar: requerimiento de oxigeno suplementario a las 36 semanas de gestación corregidas en recién nacidos menores de 32 semanas o despues de 28 días en los mayores de 32 semanas.	Si/No	Nominal Cualitativa
Días de estancia hospitalaria: Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta domiciliaria.	Días de hospitalización	Nominal Cuantitativa
Muerte: Fin de la vida a causa de imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.	Si/No	Nominal Cualitativa
Causas de Mortalidad:	Sepsis, IRA, Asfixia perinatal, etc.	Nominal Cualitativa

9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se incluyeron todos los recién nacidos con diagnóstico de prematuridad y SDR nacidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora y que fueron atendidos en el servicio de Neonatología en el periodo de tiempo del 26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009.

Fueron elegidos todos los neonatos con diagnóstico de prematuridad y SDR de 24 a 34 semanas de gestación por fecha de última menstruación (FUM), en los casos en que la FUM no fue confiable se tomó en cuenta la valoración por medio del Test de Ballard.

Todos los datos se recogieron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel las cuales contenían las variables antes mencionadas.

Se revisaron un total de 571 expedientes neonatales, de los cuales 406 fueron excluidos: 359 por no contar con las semanas de gestación requeridas para ingresar en el estudio y 47 por no encontrarse los expedientes maternos en el archivo clínico.

Ingresaron a nuestro estudio un total de 165 recién nacidos los cuales cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente señalados.

También se revisaron los expedientes maternos de los recién nacidos ingresados, incluyendo un total de 152 expedientes maternos, pues en 12 casos se trataban de embarazos múltiples, incluyéndose unos trillizos.

De los expedientes maternos se tomaron datos como la edad, presencia de patología materna, ruptura prolongada de membranas mayor a 24 horas, aplicación de corticoesteroides, tipo y número de dosis administradas, tiempo entre la administración y nacimiento, causas de no aplicación en aquellos casos en los que no fueron administrados los corticoesteroides y vía de nacimiento.

Dos regímenes diferentes de corticoesteroides fueron encontrados:

- 1) Dexametasona 6mg IM c/12h en 4 dosis, y 2) Betametasona 12mg IM c/24h en 2 dosis, esto es de acuerdo con las recomendaciones establecidas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH). (8)

De los expedientes neonatales obtuvimos las siguientes variables: sexo, edad gestacional, peso, calificación del test de Apgar al primer y quinto minuto, aplicación de surfactante, necesidad de ventilación mecánica asistida, desarrollo de SDR, HIV, ECN, PCA, ROP, DBP, días de estancia intrahospitalaria, mortalidad y causas de esta última.

La población se dividió en 2 grupos de acuerdo a si las madres habían o no recibido corticoesteroides antes del nacimiento. En el grupo de estudio, las madres recibieron al menos una dosis de Betametasona, Dexametasona o Hidrocortisona y al grupo control no se les administraron corticoesteroides.

El síndrome de distress respiratorio fue definido en base a los datos clínicos típicos de dificultad respiratoria como quejido, retracción xifoidea, tiraje intercostal, y aleteo nasal, además de las radiografías de tórax que presentaron cambios compatibles con SDR, así como gasometrías arteriales. (23) El SDR fue clasificado desde el punto de vista radiológico en cuatro grados:

- I. Patron reticulogranular difuso
- II. Broncograma aéreo que rebasa la silueta cardiaca
- III. Borramiento de la silueta cardiaca
- IV. Desaparece la imagen diafragmática (23)

La Displasia broncopulmonar fue definida como la dependencia de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregidas en los menores de 32 semanas de gestación. Y como la dependencia de oxígeno suplementario a los 28 días de edad postnatal, pero inferior a 56 días de vida en los mayores de 32 semanas de gestación. (24)

La hemorragia intraventricular fue definida en base a los hallazgos ecográficos transfontanelares según lo desarrollara Papile (Dolfin, 1983).

- Grado I: Hemorragia de la matriz germinal subependimaria.
- Grado II: Extensión intraventricular sin dilatación ventricular.
- Grado III: Extensión intraventricular con dilatación ventricular.
- Grado IV: Hemorragia intraventricular e intraparenquimatosa. (25)

La enterocolitis necrotizante se definió como un síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende síntomas variados y variables, esta patología se clasificó de acuerdo a los criterios de Bell y cols., modificada por Walsh y Kliegman. (24,26)

ETAPA	SIGNOS SISTÉMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIGNOS RADIOLÓGICOS
IA Sospecha de ECN.	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargo	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, emesis, guayaco positivo.	Normal o dilatación intestinal, íleo leve.
IB Sospecha de ECN.	Igual que los anteriores	Sangre rectal roja brillante.	Igual que la anterior.
IIA, ECN definida: ligeramente enfermo	Igual que los anteriores	Igual que la anterior más disminución o ausencia de ruidos intestinales con hipersensibilidad abdominal o sin ella.	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal.
IIB, ECN definida: moderadamente enfermo.	Igual que las anteriores más acidosis metabólica leve y trombocitopenia ligera	Igual que las anteriores más hipersensibilidad abdominal precisa, con celulitis del abdomen o sin ella o masa en cuadrante inferior derecho, ausencia de ruidos intestinales.	Igual que la etapa IIA con gas en vena porta o sin él, con ascitis o sin ella.
IIIA ECN avanzada: grave, intestino intacto.	Igual que la IIB más hipotensión, bradicardia, apneas graves, acidosis respiratoria y metabólica combinadas, coagulación intravascular diseminada, neutropenia, anuria.	Como los anteriores más signos de peritonitis generalizada, hipersensibilidad notable, distensión del abdomen y eritema de la pared abdominal.	Igual que la etapa IIB, ascitis definida.
IIIB ECN avanzada: grave, perforación intestinal.	Igual que la IIIA	Igual que la etapa IIIA.	Igual que la etapa IIB, más neumoperitoneo.

Retinopatía del prematuro fue definida como una enfermedad angioproliferativa de la retina incompletamente vascularizada. (27)

La persistencia del conducto arterioso fue definida por la conexión entre la arteria pulmonar y la aorta y se diagnosticó por medio de datos clínicos que sugirieron su presencia, la valoración de cardiología y/o la realización de ecocardiograma. (27)

10.RESULTADOS

En el presente estudio se revisaron 571 expedientes con diagnóstico de prematuridad y SDR, de éstos 165 reunieron los criterios de inclusión.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Encontramos que la edad materna promedio fue de 22.4 años con una desviación estándar (DS) de \pm 5.6 años, con un rango de 14 a 41 años. El grupo de edad que predominó en el estudio fueron las mujeres de entre 20 y 34 años de edad con 57.2% (n=87). (Grafico 1)

Las patologías maternas se encontraron en 23.6% (n=36) de los casos y no hubo presencia de patología en 76.3% (n=116). Siendo las patologías más frecuentes la hipertensión inducida por el embarazo en un 44.4% (n=16), la preeclampsia en 38.8% (n=14), la eclampsia (n=3) y la diabetes gestacional (n=3) ambas en un 8.3%. (Tabla 1) (Grafico 2)

La ruptura prolongada de membranas estuvo presente en un 23.6% (n=36) y no se presentó en un 73.3% (n=116) de las pacientes. (Tabla 2)

De los 165 recién nacidos incluidos en nuestro estudio encontramos que la aplicación de corticoesteroides prenatales se dio en 66 recién nacidos (40%) y no se administraron en 99 casos (60%). El corticoesteroide más utilizado fue la Betametasona en un 80.3% (n=53), seguida por la dexametasona en un 18.1% (n=12) y por último Hidrocortisona en 1.6% (n=1). (Grafico 3)

De los 66 casos en los que se aplicaron corticoesteroides prenatales, sólo 38 de estos (57.5%) tuvieron cursos completos; 35 (92.1%) con Betametasona y 3 (7.8%) con Dexametasona. A 28 casos (42.4%) se les administro algún corticoesteroide de manera incompleta, en 19 casos (67.8%) fue Betametasona, en 8 casos (28.5%) Dexametasona y solo en 1 caso (3.5%) se aplico Hidrocortisona. (Tabla 3)

Encontramos que el tiempo entre la administración de los corticoesteroides y el nacimiento tuvo una media de 1.5 días con una desviación estándar de \pm 0.7 días.

En 28 de los casos analizados el curso de corticoesteroides fue incompleto, y en 99 de los pacientes no sé administro. El trabajo de parto pretermino en fase activa fue la principal causa de no aplicación en un 34.6% (n=44). (Tabla 4)

La vía de nacimiento que predominó en el estudio fue la abdominal en un 77% (n=127) y la vaginal se encontró sólo en un 23% (n=38).

El sexo masculino predominó en 53.9% (n=89) sobre el femenino con el 46% (n=76), con una relación Hombre-Mujer de 1.1:1. El peso que más número de casos presentó fue el comprendido entre 1500-1999gr con un 37.5% (n=62), de 1000-1499gr 21.2% (n=35), de 2000-2499gr con 20.6% (n=34), menores de 1000gr con 17.5% (n=29) y por último los de 2500-2999gr con un 3% (n=5) (Tabla 5)

La media de la edad gestacional media fue de 30 semanas con una desviación estándar de \pm 2.5. Siendo la más frecuente la de 33 semanas de gestación con un 19.3%(n=32) (Grafico 4).

El APGAR fue normal al primer minuto en el 63.9% (n=105), de 0 a 3 en el 20.6% (n=34) y de 4 a 6 en el 15.7% (n=26). El APGAR al quinto minuto fue normal en un 74.5% (n=123), de 4 a 6 del 20.6% (n=34) y de 0 a 3 de 4.8% (n=8). (Tabla 6)

Se le aplicó terapia de reemplazo con factor surfactante a 26 de los pacientes (15.7%), no se administró en 139 casos (84.2%). Necesitaron de ventilación mecánica asistida (VMA), 40% de los recién nacidos (n=66) y 99 recién nacidos (60%) no necesitaron este tipo de soporte ventilatorio. (Grafico 5)

De los recién nacidos analizados 48.4% (n= 80) presentaron SDR y no se presentó en un 51.5% (n=85). Los grados de severidad del SDR fueron variables dominando el grado I en 45% (n=36), seguidos del grado II con un 23.7% (n=19), grado III 22.5% (n=18) y por último el grado IV con un 8.7% (n=7). (Tabla 7)

La hemorragia intraventricular se presentó en un 10.3% (n=17) de los pacientes; siendo el grado IV el de mayor presentación en un 52.9% (n=9), después el grado III con un 23.5% (n=4), grado II en 11.7% (n=2) y el grado I en 11.7% (n=2). Un 89.6% (n=148) no presentó hemorragia intraventricular. (Tabla 8)

La enterocolitis necrosante tuvo una frecuencia de presentación del 16.3% (n=27). El estadio que más se presentó fue 1a con 18 casos (66.6%), el 2a con 4 casos (14.8%), 1b con 3 casos (11.1%) y por último el 2b con tan sólo 2 casos (7.4%). (Tabla 9)

La persistencia del conducto arterioso se detecto en 10 casos (6%) y en 155 casos (93.9%) no se documento. (Grafico 6)

La retinopatía del prematuro se presentó en 8 de los pacientes (n=4.8%) y 95% (n=157) no presentaron esta patología. (Grafico 6)

Por último encontramos que la DBP estuvo presente en 11 pacientes (6.6%) y 154 (93.3%) no presentaron esta complicación. (Grafico 6)

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria encontramos un minimo de 1 día y un máximo de 68 días, con una media de 16.8 días y una desviación estándar (DS) de \pm 8.5 días.

Se egresaron por mejoría el 71% (n=117), y fallecieron el 29% (n=48) por la prematurez y sus complicaciones. (Grafico 7)

La mortalidad se presentó en un 29% (n=48) de los pacientes estudiados, sobrevivió un 70.9% (n=117). (Grafico 7) La causa principal de mortalidad fue el SDR con un 68.7%. (Tabla 10)

44. ESTADISTICA COMPARATIVA

Para realizar el análisis comparativo dividimos a los pacientes en 2 grupos:

El grupo I o grupo control fue conformado por 99 neonatos a los cuales no se les aplicó corticoesteroides y grupo II o de estudio con 66 neonatos, con antecedente de aplicación prenatal de algún tipo de corticoesteroide.

En todos los casos se realizó prueba de Chi-cuadrado (χ^2), con un nivel de significación de $p = 0,005$, para determinar si las diferencias encontradas tenían significación estadística.

La patología materna se reporto en 28 casos del grupo control y sólo en 9 casos del grupo de estudio, lo cual no fue estadísticamente significativo ($P=0.0271$). (Tabla 11)

En cambio la ruptura prolongada de membranas si fue estadísticamente significativo encontrándola en 30 pacientes del grupo de estudio y sólo en 6 del grupo control ($P=0.001$). (Tabla 11)

Con respecto a la valoración de Apgar no existieron diferencias significativas. (Tabla 11)

La aplicación de surfactante no tuvo diferencia en ambos grupos, se aplico en 10 casos del grupo de estudio y en 16 del grupo control (P=0.8615) (Tabla 11)

El manejo con ventilación mecánica asistida tampoco tiene diferencias estadísticamente significativas, ameritando su uso en 40 pacientes del grupo control y en 26 pacientes del grupo de estudio (P=0.8968). (Tabla 11)

El SDR se presento en 46 recién nacidos del grupo control y en 34 del grupo de estudio, lo cual no presento alguna diferencia entre ambos grupos (P=0.5248). (Tabla 11)

La HIV estuvo presente en 5 pacientes del grupo de estudio y en 12 del grupo control, por lo que no existieron diferencias entre los grupos (P=0.3467) (Tabla 11)

La proporción de pacientes que presentaron ECN es similar entre los que recibieron corticoesteroides prenatales y los que no recibieron, ya que en el grupo de estudio se presento en 11 casos y en el grupo control en 16 casos (P=0.8977) (Tabla 11)

La persistencia del conducto arterioso se presento de manera similar en ambos grupos con 6 casos en el grupo control y 4 casos en el grupo de estudio (P=1.0) (Tabla 11)

La proporción de pacientes que presentaron ROP es diferente entre los que se les administro corticoesteroides y los que no se administro (P=0.0004). Específicamente no se presento en los que no se les administraron corticoesteroides. (Tabla 11)

La DBP no tuvo diferencia de presentación entre ambos grupos, en el grupo de estudio se encontraron 6 casos y en el grupo control 5 casos (P=0.3081). (Tabla 11)

No encontramos diferencia en los días de estancia intrahospitalaria entre ambos grupos, el grupo control con una media de 20 (DS 18) y el grupo de estudio con media de 15 (DS 13) (P=0.0721). (Tabla 11)

La proporción de pacientes que fallecieron es similar entre los que recibieron corticoesteroides prenatales y entre los que no recibieron, encontrándose 19 defunciones en el grupo de estudio y 29 en el grupo control (P=0.9442) (Tabla 11). La causa de mortalidad principal para ambos grupos fue el SDR en el grupo I con un 43.7% (n=21) y en el grupo II con un 25% (n=12). (Tabla 12)

11.DISCUSIÓN

A pesar de los avances médicos, la incidencia de partos pretérminos sigue presentándose en un 7-10% de todos los embarazos, por lo tanto la supervivencia de los recién nacidos pretermino de muy bajo peso al nacer aumenta cada día. (1,4)

Este aumento relacionado en parte con la generalización de las técnicas in vitro y a la mayor incidencia de partos múltiples, se ha convertido en un problema sanitario y económico. Afortunadamente ha habido un gran progreso en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria y de la mortalidad con la introducción de los corticoesteroides prenatales y el factor surfactante. (1,4)

Por su efecto en la maduración fetal, los corticoesteroides se han utilizado prenatalmente desde hace más de tres décadas. Liggins y Howie en 1972, reportaron por primera vez los efectos benéficos de los esteroides en la maduración pulmonar. (6) Desde entonces, numerosos estudios han demostrado la eficacia de un esquema de esteroides en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal. (4)

En 1994 se publicó el consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, el cual claramente señaló que la administración de esteroides a mujeres embarazadas con riesgo de parto antes de las 34 semanas de gestación debería considerarse como una práctica habitual. (6,8)

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, que es un hospital de referencia, sólo 40% de los recién nacidos pretérmino que fueron admitidos en el Servicio de Neonatología del 26 de Diciembre del 2008 al 25 de Diciembre del 2009 recibieron esteroides in útero, y desafortunadamente una gran proporción de éstos (42.4%) recibió dosis inadecuadas de los mismos.

Como es bien sabido la edad materna menor a 17 años y mayor a 35 años tiene mayor riesgo de presentar parto prematuro, sin embargo en nuestro estudio la edad materna que predominó fue de los 20 a 34 años en un 57.2% . (3) Posiblemente el resultado se deba al pequeño número de pacientes que encontramos en estos grupos de edad.

Los estados hipertensivos del embarazo específicamente la preeclampsia se ha asociado con parto prematuro, principalmente si se desarrolla antes de la semana 33 de gestación. Nosotros encontramos dicha complicación en el 38.8%. (28)

La ruptura prolongada de membranas es quizá la patología más asociada al parto pretérmino y a complicaciones neonatales, con esta se desencadena el trabajo de parto espontáneo en más de 90% de los casos dentro de las primeras 24 horas. Nosotros la encontramos sólo en un 23.6%, lo cual muestra diferencia con lo encontrado en la literatura. (29)

En la última revisión de Cochrane del 2008, se muestra que el corticoesteroide mayormente utilizado es la Betametasona (80% de las pruebas aleatorias y controladas), ya que tiene una distribución más rápida y menos efectos secundarios en el neurodesarrollo a largo plazo. En este caso la Betametasona fue utilizada en un 80.3%, similar a lo reportado en estudios anteriores. (9, 10, 15,16, 21)

Se ha observado que el máximo beneficio en el recién nacido se obtiene de 24 horas a siete días después de la administración materna de esteroides. El tiempo entre la administración y el nacimiento que encontramos tuvo una media de 1.5 días, lo cual es similar a lo referido en los artículos. (6)

En las últimas décadas ha existido un aumento significativo en el número de embarazos finalizados por operación cesárea.

En nuestro país el porcentaje actual es cercano al 50 %, con un marcado aumento tanto en el sector público como privado, como se muestra en nuestro estudio, donde la operación cesárea se presentó en un 77% de los casos.

Entre los factores asociados a tal fenómeno, se describen aspectos médicos, sociales, personales y legales. (30)

En estudios como el de Gardner, se menciona mejoría en la escala de Apgar asociado con el uso de esteroides. En este trabajo, no se observaron diferencias significativas en la escala de Apgar, probablemente porque los esteroides no influyen en la condición general al nacimiento. (31)

Cerca de 90% de recién nacidos con bajo peso al nacer ocurren en países en vías de desarrollo con una prevalencia global de 19%. En nuestro estudio el peso bajo al nacer se presentó en un 37.5%. (32)

El SDR se presenta aproximadamente en el 10% de todos los recién nacidos pretermino, con una mayor incidencia en aquellos que pesan menos de 1500gr. En el caso de los pacientes analizados el SDR se presentó en un 40.8% de los casos, mucho mayor a lo descrito en la literatura, el grado de SDR que predominó en nuestro estudio fue el grado I con un 45% de los pacientes que presentaron la patología. (23) En la comparación de ambos grupos no encontramos diferencia estadísticamente significativa, sin embargo en la frecuencia de presentación encontramos un mayor número de casos en aquellos pacientes que no recibieron corticoesteroides.

La hemorragia intraventricular se origina en la matriz germinal subependimaria y su frecuencia es inversamente proporcional a la edad gestacional al nacer. Tiene una presentación global del 20% en prematuros con muy bajo peso al nacer (<1500gr). Batton y cols, mostraron que la incidencia y gravedad en la presentación es mayor en aquellos pacientes que no recibieron corticoesteroides prenatales. (24,25) En el periodo de estudio nosotros encontramos una incidencia del 10.3% (n=17), con un mayor número de casos (n=12) en los recién nacidos a los cuales no se les administró corticoesteroide prenatal.

La enterocolitis necrosante tiene una incidencia del 8 al 12% en menores de 1500gr y los neonatos con ECN representan entre el 2 y el 5% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos neonatales. (24,25) Los metanálisis publicados revelan disminución de la incidencia de enterocolitis necrotizante con el uso de corticosteroides prenatales (9,14) En nuestros resultados encontramos una frecuencia en la presentación del 16.3% (n=27), también esta patología fue mayor en los neonatos que no recibieron esteroides, aunque estadísticamente no fue significativo.

La retinopatía de la prematurez tiene una incidencia máxima en los prematuros extremos (<1000gr), aproximadamente 400-600 niños por año pueden quedar ciegos por ROP, lo que representa 20% de la ceguera en preescolares.

El estudio CRYO-ROP, patrocinado por los NIH en Estados Unidos mostró que el 65.8% de los neonatos que pesaban <1250gr desarrollaban ROP en cualquier estadio. (19, 25) En nuestros resultados encontramos 8 pacientes que la presentaron (4.8%), a todos ellos si les administro corticoesteroide prenatal, es importante destacar que 7 de los pacientes tuvieron un peso al nacer menor de 1500gr y solo uno de ellos de 1500 a 1999gr, por lo tanto podemos confirmar que la presentación se relaciona con el peso y la edad gestacional y no con la administración de corticoesteroides prenatales.

La DBP tiene una incidencia del 7 hasta un 64%, para que esta se presente influyen muchos factores de riesgo, el más importante de ellos es la inmadurez pulmonar. En el periodo de tiempo estudiado encontramos una incidencia del 6.6% (n=11). Cabe mencionar que esta si se presento en mayor frecuencia en los pacientes que recibieron corticoesteroides (n=6), ya que el peso de estos era menor que los que no recibieron corticoesteroides prenatales, este resultado no fue estadísticamente significativo.

La prematurez es la principal causa de mortalidad neonatal con un 60 a 80%. (33) Encontramos que nuestra incidencia fue menor a lo encontrado en las revisiones realizadas con un 29% y la causa principal al igual que en lo reportado en la literatura fue la prematurez y las propias complicaciones de la patología de base como lo es el SDR se presento en un 68.7% como causa de mortalidad.

12. CONCLUSIONES

Para mejorar la supervivencia neonatal, es indispensable evitar la prematuridad y sus complicaciones, es importante abordar al binomio madre-hijo, para intervenir durante el embarazo o inclusive antes del mismo.

Deben existir esfuerzos conjuntos entre el ginecólogo y el neonatólogo en el análisis de cada embarazo y la planeación de las mejores estrategias para obtener los mejores resultados perinatales.

El control prenatal es la mejor forma de prevenir el nacimiento prematuro. Cuando el trabajo de parto es inminente se deben tomar medidas para reducir el riesgo del niño que va a nacer.

Al surgir los corticosteroides como una alternativa confiable, segura y con buenos efectos sobre el producto de la gestación, disminuyendo la morbi-mortalidad neonatal y en conjunto la infantil, se abre una ventana favorable en el tratamiento y la prevención de las posibles complicaciones del recién nacido pretérmino.

El tratamiento con corticosteroides prenatales reduce el riesgo de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, uso de surfactante, necesidad de asistencia respiratoria y días de estancia hospitalaria.

Los resultados de esta revisión apoyan el uso de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal.

A pesar de los beneficios antes mencionados y corroborados por nuestro estudio, encontramos que una gran proporción de recién nacidos siguen sin la administración prenatal de estos fármacos, por lo que sugerimos continuar con la aplicación de corticoesteroides en aquellas mujeres con amenaza de parto pretermino de las 24 a las 34 semanas de gestación, tratando de que el curso administrado sea de manera completa así como esta descrito por el NIH desde 1994 y que de manera sistemática es utilizado en Estados Unidos y Canadá desde el 2000.

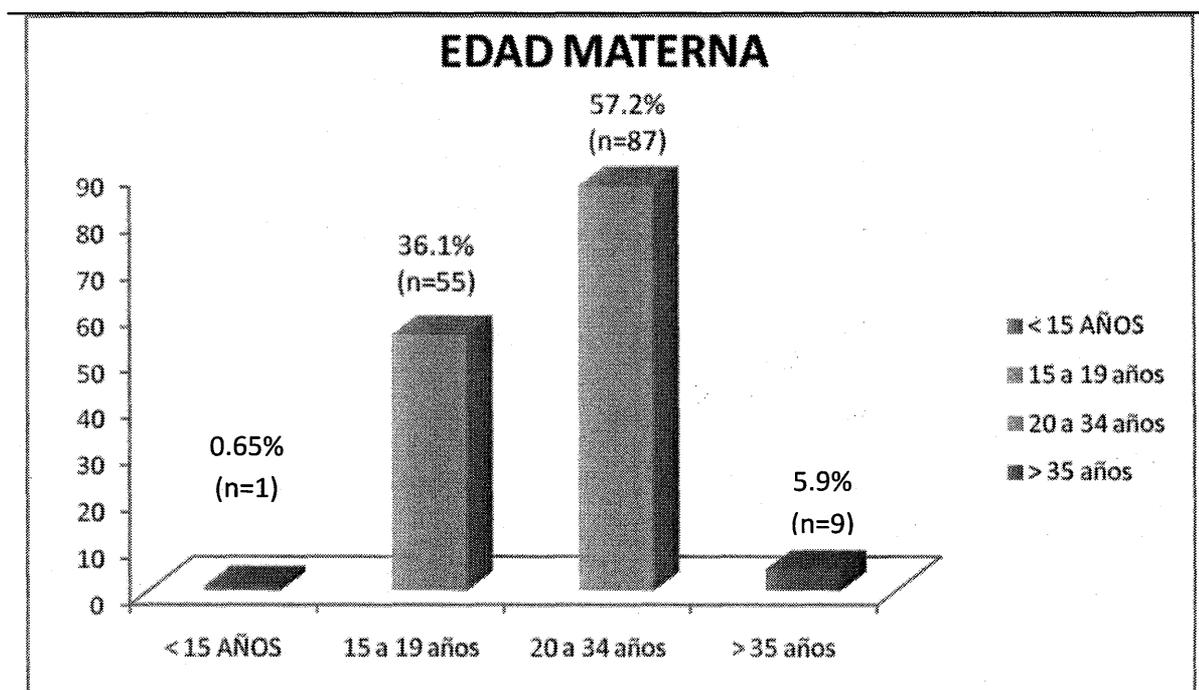
En los casos que se deba interrumpir el embarazo por alguna patología materna asociada, por lo menos debería iniciarse una dosis de esteroide, pues en algunos estudios (incluso en este mismo) ya se ha descrito que tan sólo una dosis puede disminuir la morbilidad neonatal.

13. ANEXOS

GRAFICA 1

DISTRIBUCIÓN DE EDAD MATERNA POR FRECUENCIA

N= 152*



Fuente: Expediente clínico

*Se incluyeron 152 expedientes maternos ya que en 12 casos se trataban de embarazos múltiples, incluyéndose unos trillizos.

TABLA 1

FRECUENCIA DE PATOLOGIAS MATERNAS ASOCIADAS AL EMBARAZO

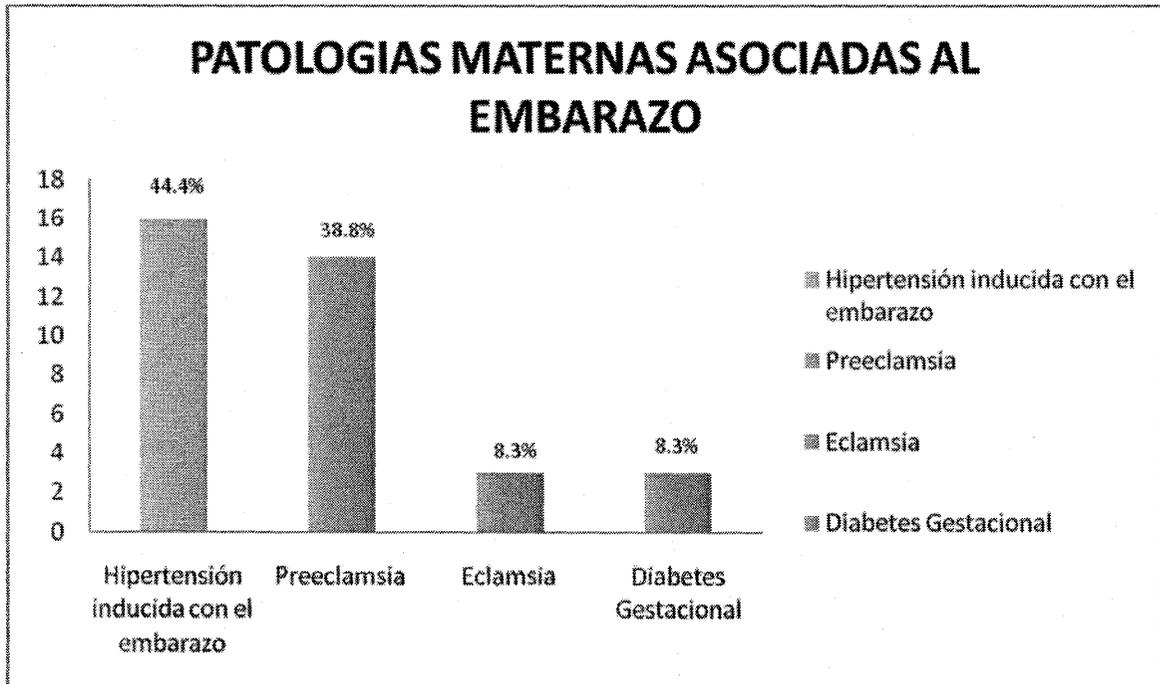
N= 36*

PATOLOGIA	NÚMERO (n)	FRECUENCIA (%)
Hipertensión inducida por el embarazo	16	44.4%
Preeclamsia	14	38.8%
Eclamsia	3	8.3%
Diabetes gestacional	3	8.3%
TOTAL	36	99.8%

Fuente: Expediente clínico

*Sólo 36 casos presentaron alguna patología asociada al embarazo.

GRAFICO 2



Fuente: Expediente clínico

TABLA 2

RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS (RPM) MAYOR A 24 HORAS

N= 152*

RPM	NÚMERO (n)	FRECUENCIA (%)
SI	36	23.6%
NO	116	76.3%
TOTAL	152*	99.9%

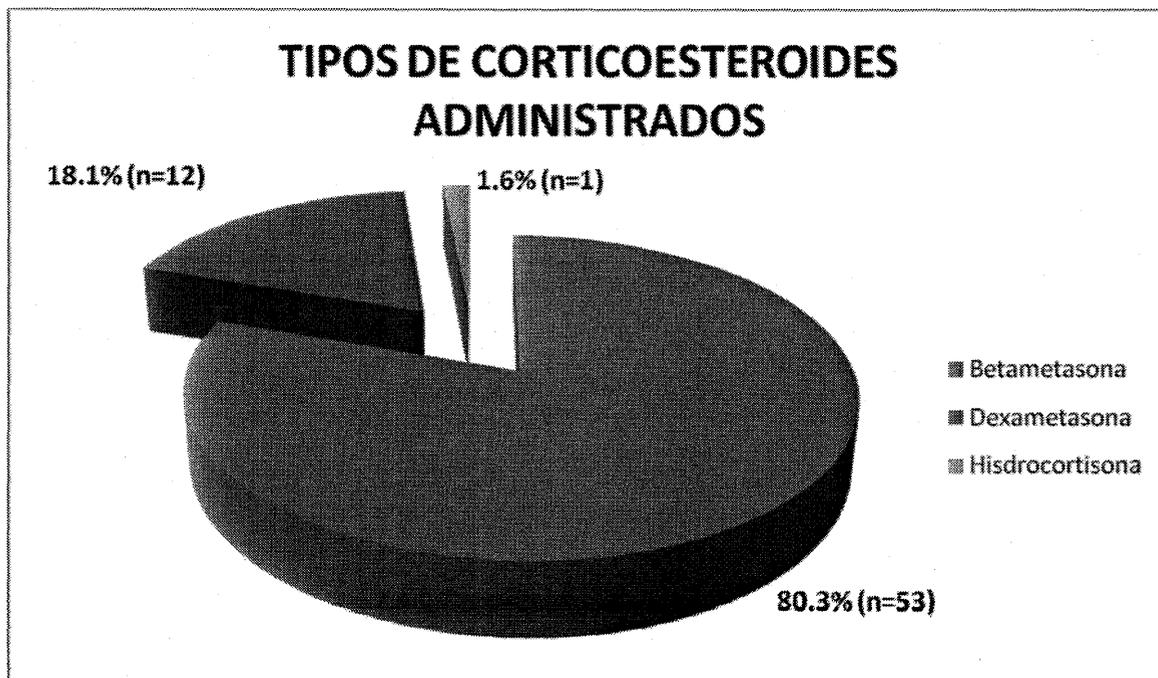
Fuente: Expediente clínico

*Se incluyeron 152 expedientes maternos ya que en 12 casos se trataban de embarazos múltiples, incluyéndose unos trillizos.

GRAFICO 3

TIPOS Y FRECUENCIA DE CORTICOESTEROIDES ADMINISTRADOS

N=66



Fuente: Expediente clínico

TABLA 3

CORTICOESTEROIDES PRENATALES ADMINISTRADOS EN CURSOS COMPLETOS O INCOMPLETOS

N=66

CORTICOESTEROIDE	CURSO COMPLETO N=38(%)	CURSO INCOMPLETO N=28(%)
Betametasona	35 (92.1%)	19 (67.8%)
Dexametasona	3 (7.8%)	8 (28.5%)
Hidrocortisona	0	1 (3.5%)
TOTAL	38 (99.9%)	28 (99.8%)

Fuente: Expediente clínico

TABLA 4

CAUSAS DE NO APLICACIÓN DE CORTICOESTEROIDES

N= 127*

PATOLOGIA	NÚMERO(N)	FRECUENCIA (%)
Trabajo de parto pretérmino en fase activa	45	35.4%
Estados hipertensivos del embarazo	17	13.3 %
Tocólisis fallida	8	6.2 %
Trabajo de parto inmaduro y mal pronóstico fetal	8	6.2 %
Oligohidramnios	8	6.2 %
Periodo expulsivo	4	3.1 %
DPPNI	3	2.3 %
Prolapso de cordón	2	1.5 %
Bradycardia fetal	2	1.5 %
Corioamnionitis	2	1.5 %
Embarazo múltiple con óbito fetal	2	1.5 %
No se conto con el medicamento	2	1.5 %
Embarazo múltiple con trabajo de parto pretermino	2	1.5 %
No acepto aplicación la paciente	1	0.8 %
RCIU	1	0.8 %
NO SE ESPECIFICA	20	15.7 %
TOTAL	127*	99%

Fuente: Expediente clínico

*En 99 de los casos no se administro ningún tipo de corticoesteroide y en 28 casos no se aplicaron cursos completos.

TABLA 5

N=165

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO Y PESO

VARIABLE	NÚMERO (N)	FRECUENCIA (%)
SEXO		
FEMENINO	76	46%
MASCULINO	89	53.9%
TOTAL	165	99.9%
PESO		
Menor de 1000gr	29	17.5%
1000-1499gr	35	21.2%
1500-1999gr	62	37.5%
2000-2499gr	34	20.6%
2500-2999gr	5	3%
TOTAL	165	99.8%

Fuente: Expediente clínico

TABLA 6**DISTRIBUCION POR FRECUENCIA DEL PUNTAJE DE APGAR**

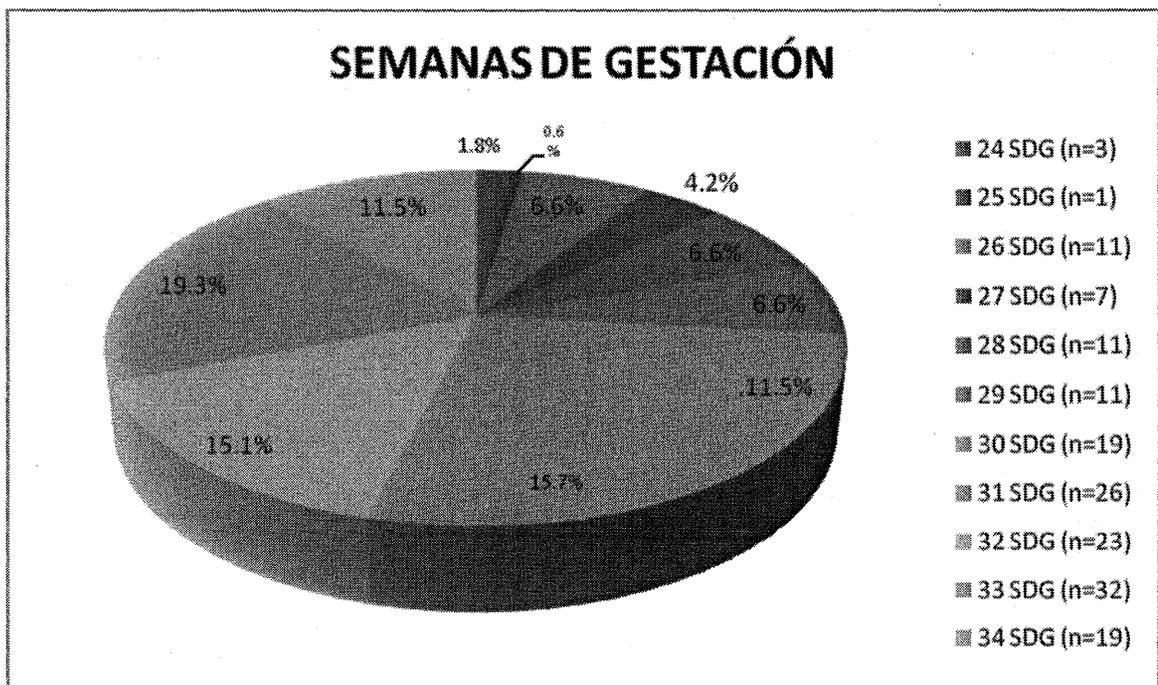
VARIABLE	NÚMERO (N)	FRECUENCIA (%)
APGAR AL 1 MINUTO		
0-3	34	20.5%
4-6	26	15.7%
7-10	105	63.6%
TOTAL	165	99.9%
APGAR A LOS 5 MINUTOS		
0-3	34	20.6%
4-6	8	4.8%
7-10	123	74.5%
TOTAL	165	99.9%

Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 4

DISTRIBUCIÓN DE SEMANAS DE GESTACIÓN POR FECHA DE ÚLTIMA MENSTRUACIÓN

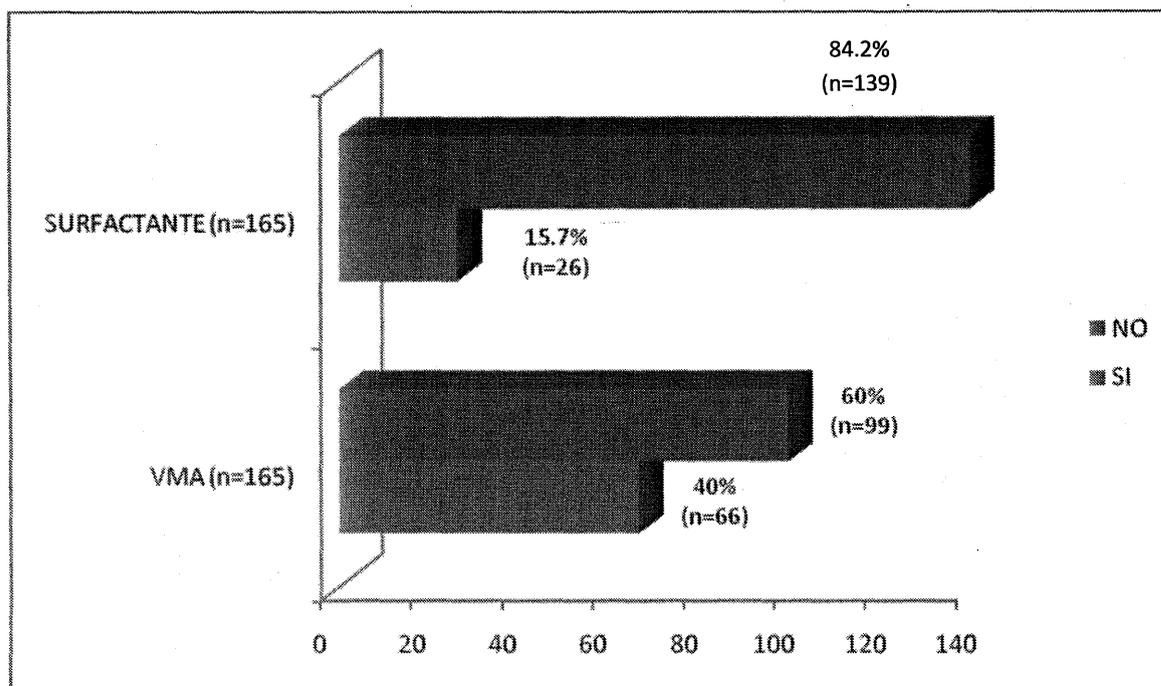
N=165



Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 5

APLICACIÓN DE SURFACTANTE Y VENTILACIÓN MECANICA ASISTIDA



Fuente: Expediente clínico

TABLA 7

FRECUENCIA EN LA PRESENTACIÓN DE SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO

VARIABLE	NÚMERO (N)	FRECUENCIA (%)
SDR		
SI	80	48.4%
NO	85	51.5%
TOTAL	165	99.9%
GRADOS DE SDR		
Grado I	36	45%
Grado II	19	23.7%
Grado III	18	22.5%
Grado IV	7	8.7%
TOTAL	80	99.9%

Fuente: Expediente clínico

TABLA 8

FRECUCIA EN LA PRESENTACIÓN DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HIV) Y SUS GRADOS

VARIABLE	NÚMERO (N)	FRECUCIA (%)
HIV		
SI	17	10.3%
NO	148	89.6%
TOTAL	165	99.9%
GRADOS DE HIV		
Grado I	2	11.7%
Grado II	2	11.7%
Grado III	4	23.5%
Grado IV	9	52.9%
TOTAL	17	99.8%

Fuente: Expediente clínico

TABLA 9

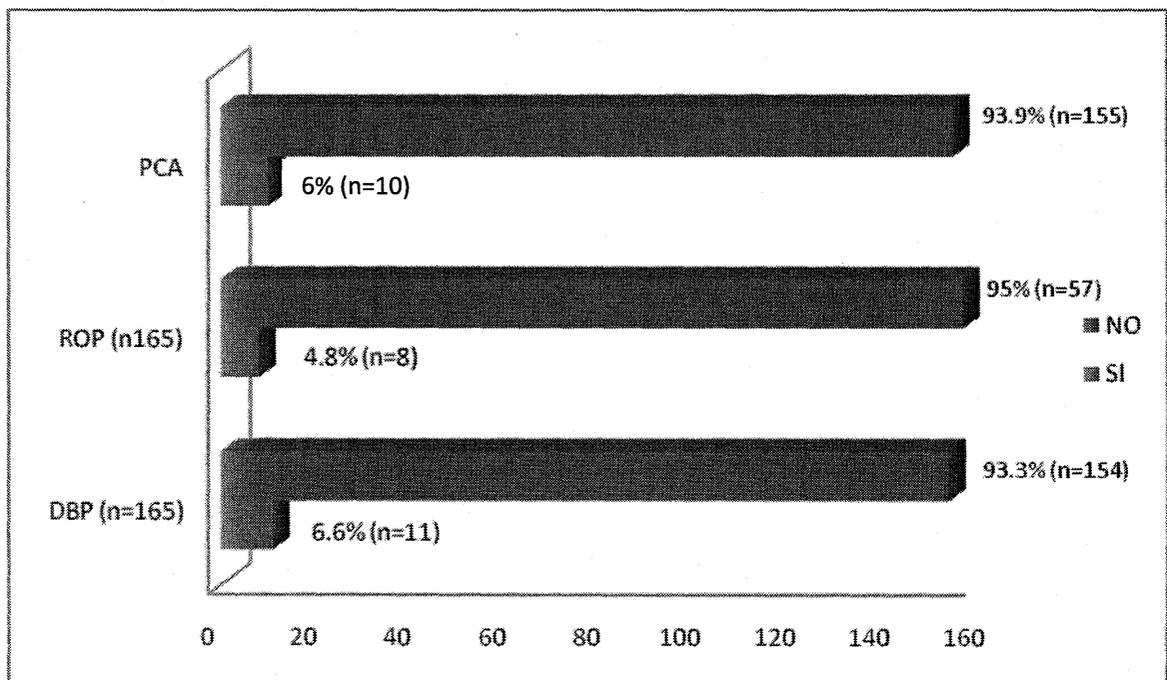
FRECUCIA DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y SUS ESTADIOS

VARIABLE	NÚMERO (N)	FRECUCIA (%)
ECN		
SI	27	16.3%
NO	138	83.6%
TOTAL	165	99.9%
ESTADIOS ECN		
ESTADIO Ia	18	66.6%
ESTADIO Ib	3	11.1%
ESTADIO IIa	4	14.8%
ESTADIO IIb	2	7.4%
TOTAL	27	99.9%

Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 6

FRECUENCIA EN LA PRESENTACIÓN DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO (PCA),
RETINOPATIA DEL PREMATURO (ROP) Y DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP).

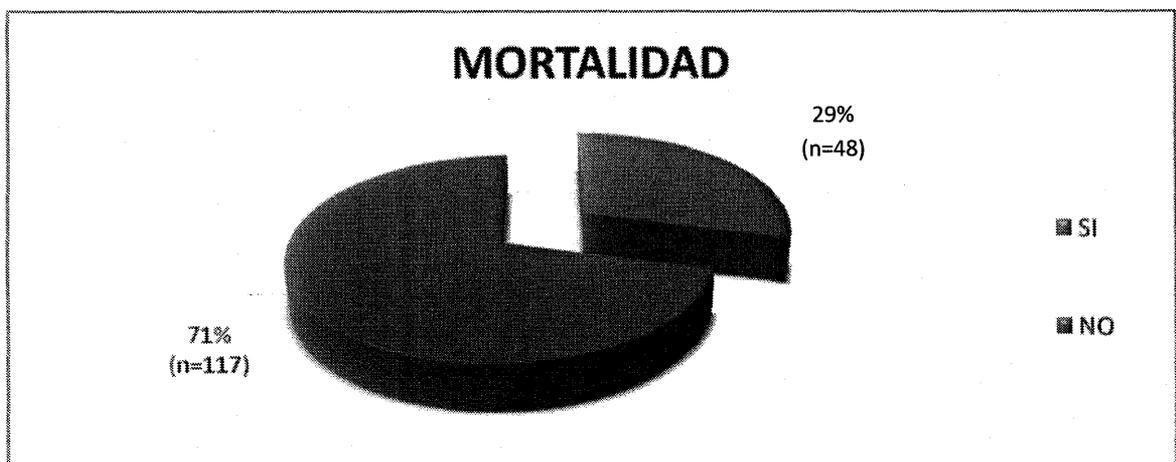


Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 7

DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD

N=165



Fuente: Expediente clínico

TABLA 10**CAUSAS DE MORTALIDAD EN ORDEN DE FRECUENCIA**

N=48

CAUSA DE MORTALIDAD	NÚMERO (N)	FRECUENCIA (%)
SDR	33	68.7%
HIV	12	25%
PREMATUREZ EXTREMA	11	23%
SEPSIS TEMPRANA	8	16.6%
HEMORRAGIA PULMONAR	6	12.5%
NEUMOTORAX	5	10.4%
CHOQUE SEPTICO	4	8.3%
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	3	6.2%
CHOQUE CARDIOGENICO	3	6.2%
PCA	3	6.2%
HPPRN	2	4.1%
IRA	2	4.1%
CID	2	4.1%
ASFIXIA PERINATAL	2	4.1%
SEPSIS NOSOCOMIAL	1	2%
SIFILIS CONGENITA	1	2%
DBP	1	2%

Fuente: Expediente clínico

**En algunos pacientes se presentaron más de 2 diagnósticos y 37 de estos pacientes tenían además el diagnóstico de prematurez en las actas de defunción.*

*SDR: Síndrome de distress respiratorio, HIV: hemorragia intraventricular, PCA: persistencia del conducto arterioso, HPPRN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, IRA: insuficiencia renal aguda, CID: coagulación intravascular diseminada.

TABLA 11

COMPARACION DE VARIABLES ENTRE EL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL

VARIABLE	GRUPO I (SIN CORTICOESTEROIDE) N=99	GRUPO II (CON CORTICOESTEROIDE) N=66	VALOR DE P
PATOLOGIA MATERNA	28	9	0.0271
RUPTURA PROLONGADA DE MEMBRANAS	6	30	0.001
APLICACIÓN DE SURFACTANTE	16	10	0.8615
VENTILACION MECANICA ASISTIDA	40	26	0.8968
SINDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO	46	34	0.5248
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	12	5	0.3467
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	16	11	0.8977
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO	6	4	1.0
RETINOPATIA DEL PREMATURO	0	8	0.0004
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	5	6	0.3081
MORTALIDAD	29	19	0.9442
DIAS DE ESTANCIA	MEDIA (DS) 20 (18)	MEDIA (DS) 15 (13)	0.0721

Fuente: Expediente clínico

TABLA 12

CAUSAS DE MORTALIDAD POR FRECUENCIA EN CADA GRUPO

N=48

CAUSA DE MORTALIDAD	GRUPO I (SIN CORTICOESTEROIDE) N (%)	GRUPO II (CON CORTICOESTEROIDE) N (%)
SDR	21 (43.7%)	12 (25%)
HIV	9 (18.7%)	3 (6.2%)
PREMATUREZ EXTREMA	9 (18.7%)	2 (4.1%)
SEPSIS TEMPRANA	3 (6.2%)	5 (10.4%)
HEMORRAGIA PULMONAR	5 (10.4%)	1 (2%)
NEUMOTORAX	1 (2%)	4 (8.3%)
CHOQUE SEPTICO	2 (4.1%)	2 (4.1%)
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	2 (4.1%)	1 (2%)
CHOQUE CARDIOGENICO	2 (4.1%)	1 (2%)
PCA	2 (4.1%)	1 (2%)
HPPRN	2 (4.1%)	0
IRA	0	2 (4.1%)
CID	1 (2%)	1 (2%)
ASFIXIA PERINATAL	1 (2%)	1 (2%)
SEPSIS NOSOCOMIAL	0	1 (2%)
SIFILIS CONGENITA	1 (2%)	0
DBP	0	1 (2%)

Fuente: Expediente clínico

**En algunos pacientes se presentaron más de 2 diagnósticos y 37 de estos pacientes tenían además el diagnóstico de prematurez en las actas de defunción.*

*SDR: Síndrome de distress respiratorio, HIV: hemorragia intraventricular, PCA: persistencia del conducto arterioso, HPPRN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, IRA: insuficiencia renal aguda, CID: coagulación intravascular diseminada.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Bahillo Curieses, Fernández Calvo, Mora Cepeda, Corticoides Antenatales en la Amenaza de Parto Prematuro. Boletín de Pediatría. 2003; 43: 267-271.
2. Miranda del Olmo, Cardiel Marmolejo, Reynoso, Oslas, Acosta Gómez, Morbilidad y Mortalidad en el Recién nacido prematuro del Hospital General de México. Revista Médica del Hospital General de México. 2003; 66(1): 22-28.
3. Hubner G., Nazer H., Juárez de León, Estrategias para Mejorar la Sobrevida del Prematuro Extremo. Rev. Chilena de Pediatría. 2009; 80 (6): 551-559.
4. Fernández Carrocera, Curiel León, Delgadillo Avendaño, Evaluación Morbi-Mortalidad neonatal con el Uso de Esteroides Prenatales. Perinatología de la Reproducción Humana. 2005; 19: 133-140.
5. Shi Wu Wen, Graeme Smith, Qiuying Yang, Walker, Epidemiology of Preterm Birth and Neonatal Outcome. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2004; 9: 429-435.
6. Murguía de Sierra, Esteroides en Neonatología: entusiasmo, uso, abuso y desuso. Donde está el Justo Medio? Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2005; 62: 313-318.

7. Chien, Ohlsson, Seshia, Boulton, Sankaran, Lee, Variations in Antenatal Corticosteroid Therapy: A Persistent Problem Despite 30 Years of Evidence. *The American College of Obstetrician and Gynecologist*. 2002; 99: 401-408.
8. Warren, Anderson, Core Concept: Respiratory Distress Syndrome. *Neo Reviews*. 2009; 10: 351-361.
9. Roberts D, Dalziel S, Corticoesteroides Prenatales para la Aceleración de la Maduración del Pulmón Fetal en Mujeres con Riesgo de Parto Prematura. *The Cochrane Collaboration*. 2008; 2: 1-82.
10. Castro, Freddy, I Consenso Venezolano de Maduración Pulmonar Fetal. 2007; 1: 1-12.
11. Valls, Paramo, Fernández, Morcillo, Monleon, Carretero, Proyecto EURAIL. Estrategias de Prevención y Tratamiento contra la Inmadurez Pulmonar en España. *Anales de Pediatría*. 2003; 58(1): 45-51.
12. Tandas Múltiples de Corticoesteroides Antenatales para Estudio de Parto Pretérmino. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sarda*. 2005; 24: 31-42.
13. Valls, paramo, Fernández, Tratamiento con Corticoesteroides Prenatales y Surfactante Precoz en Recién Nacidos de igual o Menos de 30 semanas de Gestación. *Anales de Pediatría*. 2004; 61 (2): 118-123.

14. Bonanno, Ronald, Wapner, Antenatal Corticosteroid Treatment: What's Happened since Drs Liggins and Howie? American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2009; 448-457.
15. García Miras, Moreno Vázquez, Pérez Valdés, Lugones Botell, Betametasona como Madurante Pulmonar Fetal. Influencia Sobre el Recién Nacido. Revista Cubana Obstetricia y Ginecología. 2001; 27 (1): 83-88.
16. Baud, Foix-L'Helias, Kaminski, Audibert, Jarreau, Antenatal Glucocorticoid Treatment and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Premature Infants. The New England Journal of Medicine. 1999; 341 (16): 1190-1195.
17. María Eulalia Tamayo Pérez¹, María Victoria Arango Rivera², carolina Tamayo Múnera. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g. itreia.rev.fac.med.univ.antioquia vol.19 no.4 Medellín Oct/Dec.2006
18. Mildenhall, Battin, Bevan, Kuschel, Harding, Repeat Prenatal Corticosteroid Doses Do Not Alter Neonatal Blood Pressure or Myocardial Thickness: Randomized, Controlled Trial. Pediatrics. 2009; 123: 646-652.
19. Rodríguez, Ceriani Cernadas, Cravedi, futiñana, Administración Prenatal de Corticoides y Retinopatía del Prematuro. Archivos Argentinos de Pediatría. 2007; 105 (3): 206-210.

20. Jobe, Alan H, Prenatal Corticosteroids: A Neonatologist's Perspective, *New Reviews*. 2006; 7:259-268.
21. Urban, Lemancewicz, Przepiesc, Uban J., Kretowska, Antenatal Corticosteroid Therapy: a comparative Study of Dexamethasone and Betamethasone Effects on Fetal Doppler Flow Velocity Waveforms. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005; 120:170-174.
22. Costa, Zecca, De Luca, Pia De Carolis, Romagnoli, Efficacy of a Single Dose of Antenatal Corticosteroids on Morbidity and Mortality of Preterm Infant. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 131: 154-157.
23. Villa Guillen Mónica, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido. *PAC de Neonatología-1*. Editores Intersistemas 2004; 159-164.
24. Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh. *Bronchopulmonary Dysplasia and Neonatal Chronic Lung Disease*. *Neonatal-Perinatal Medicine*. Ed. Elsevier 2006;
25. Gomella, Cunningham, Eyal, Zenc, *Radiología Neonatal*. *Neonatología*. 2003; 4ta Edición. 113-131.
26. Klaus, Fanaroff, *Enterocolitis Necrosante*. *Cuidados del Recién Nacido*. Ed. Mc Graw Hill. 2003; 206-215.
27. Forero, Alarcón, Cassalett, *Cuidados Intensivos Neonatales*. 2da edición, editorial Distribuna. 2007

28. John Jairo Jaramillo-Prado, Irma Rocío López-Giraldo, Fernando Arango-Gómez. Factores asociados con parto pretérmino en el tercer nivel de atención en salud en Manizales, julio 2004 - junio 2005. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 2. 2006; 74-81.
29. Juvenal Calderón Guillén, Genaro Vega Malagón, Jorge Velásquez Tlapanco, Régulo Morales Carrera, Alfredo Jesús Vega Malagón. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 339-342.
30. Villar J. Valladares E. Wojdyla D. Relación entre tasa de cesáreas y mortalidad materna y Neonatal. Lancet 2006; 367:1819-29.
31. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 g: the effect of corticosteroids. Obstet Gynecol 1995; 85: 170-4.
32. Nora Inés Velázquez Quintana, José Luis Masud Yunes Zárraga, Ricardo Ávila Reyes. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. v.61 n.1 México feb. 2004.
33. Lorenzo Osorno Covarrubias, Carolina Watty Cáceres, Felipe Alonzo Vázquez, Jorge Dávila Velásquez. Efecto confusor de la prematuridad en la muerte neonatal asociada con morbilidad obstétrica materna. Ginecol Obstet Mex 2009; 77(6):277-81.