



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y  
SU RELACION CON SU MORBI-MORTALIDAD  
EN EL RECIÉN NACIDO  
INSTITUTO MATERNO PERINATAL 2014**

PRESENTADA POR  
**ANA ISABEL LOPEZ VASQUEZ**

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU  
RELACION CON SU MORBI-MORTALIDAD EN EL RECIÉN  
NACIDO INSTITUTO MATERNO PERINATAL 2014**

**TESIS**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRÍA**

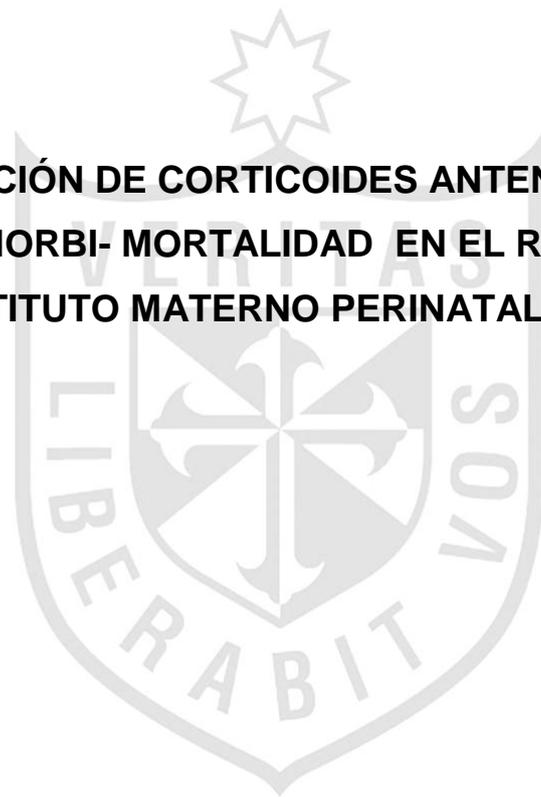
**PRESENTADO POR**

**ANA ISABEL LOPEZ VASQUEZ**

**LIMA – PERÚ**

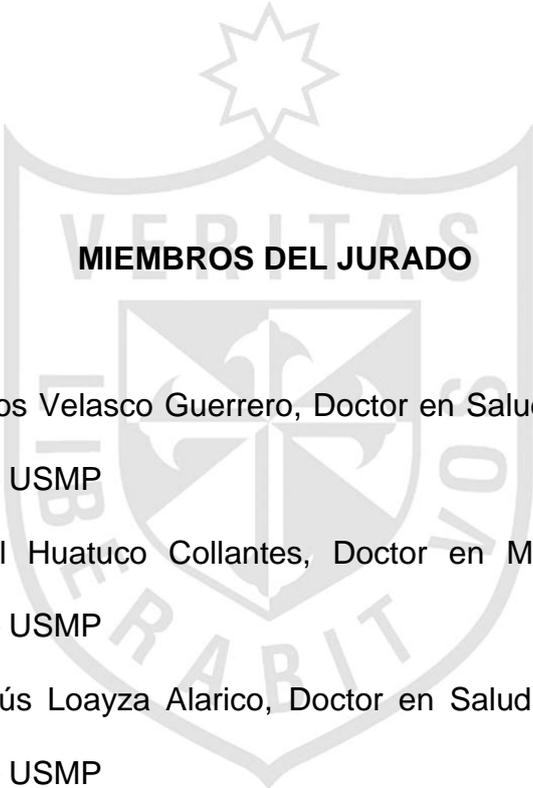
**2015**

**ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU  
RELACION MORBI- MORTALIDAD EN EL RECIEN NACIDO  
INSTITUTO MATERNO PERINATAL 2014**



## **ASESOR**

Rossana Cecilia Andrade Chávez, Pediatra Neonatólogo del Instituto Nacional  
Materno Perinatal

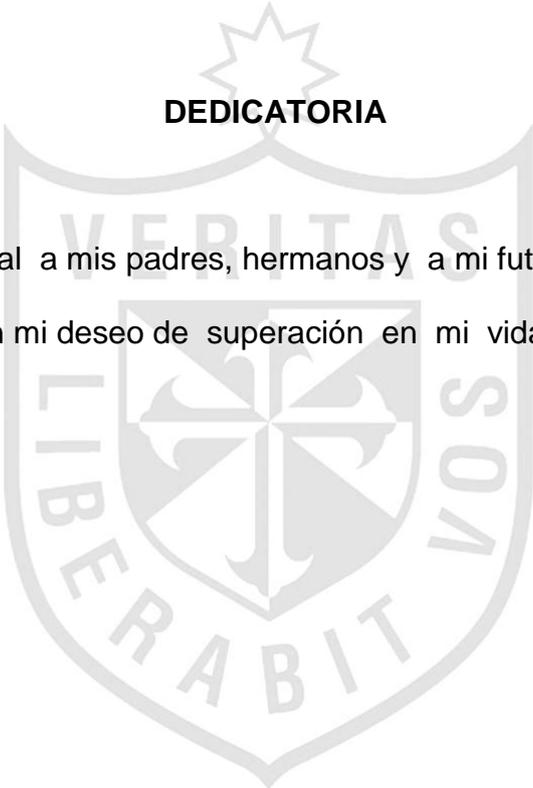


### **MIEMBROS DEL JURADO**

**Presidente:** Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP

**Miembro:** Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, docente de la Facultad de Medicina – USMP

**Miembro:** Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP

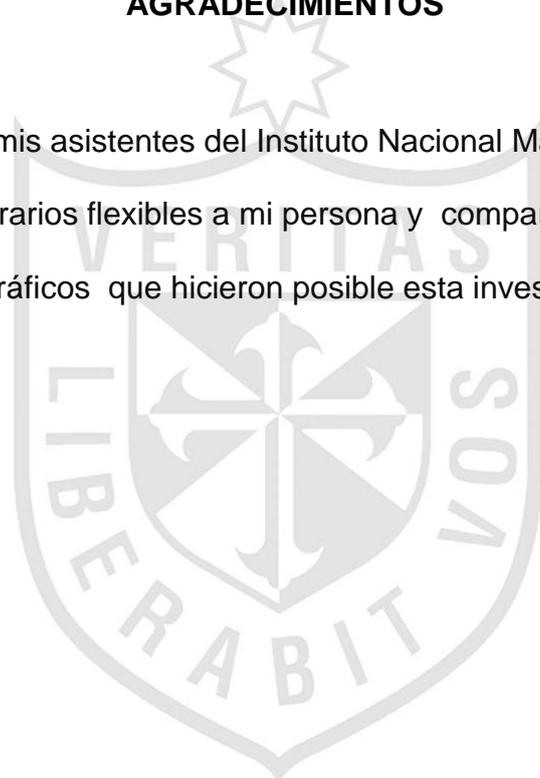


## DEDICATORIA

De manera especial a mis padres, hermanos y a mi futuro esposo quienes  
siembran en mi deseo de superación en mi vida profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a mis asistentes del Instituto Nacional Materno Perinatal por su apoyo en los horarios flexibles a mi persona y compartir conocimientos bibliográficos que hicieron posible esta investigación.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN:</b> .....	1
<b>ABSTRACT:</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>CAPITULO I: MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 Antecedentes de la investigación:.....	6
1.2 Bases teóricas: .....	12
1.3 Definiciones conceptuales: .....	21
1.4 Hipótesis: .....	24
<b>CAPITULO II: METODOLOGIA</b>	
2.1 Tipo y diseño de estudio.....	25
2.2 Población y muestra: .....	25
2.3 Procedimientos de recolección.....	25
2.4 Procesamiento y análisis de datos.....	26
2.6 Aspecto Eticos.....	26
<b>CAPITULO III. RESULTADOS:</b> .....	27
<b>CAPÍTULO IV DISCUSION:</b> .....	38
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	44
<b>RECOMENDACIONES:</b> .....	45
<b>FUENTE DE INFORMACION:</b> .....	46
<b>ANEXOS:</b> .....	50

## **ÍNDICE DE TABLAS**

**TABLA 1.** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO ATENDIDO – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014.

**TABLA 2.** TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES HASTA EL MOMENTO DEL PARTO EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014.

**TABLA 3.** TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014.

**TABLA 4.** NÚMERO DE DOSIS DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014.

**TABLA 5.** TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES Y SU RELACIÓN CON LOS TIPOS DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO (SDR) EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 201

**TABLA 6.** TIEMPO PROMEDIO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014.

**TABLA 7.** TIEMPO PROMEDIO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOS TIPOS DE SDR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014

**TABLA 8.** TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOA GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014



## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la relación entre tiempo de administración de corticoides antenatales y morbilidad en recién nacidos  $\leq 34$  semanas en la UCIN del INMP.

**Metodología:** Estudio de tipo observacional, retrospectivo, analítico. La población estuvo constituida por RN entre 26 y 34 semana, hospitalizados en la UCIN y que recibieron corticoides antenatales durante los 7 días previos al parto. El tiempo de administración de corticoides fue estudiada como una variable cuantitativa continua y como nominal teniendo las categorías: <12 h, 12-24 h, 25-48 h, 49-72 h y >72 h. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 22. Para comparar variables categóricas se usó Chi cuadrado y para variables cuantitativas el test de Student. El nivel de significancia fue menor a 0.05. Para la correlación de variables cuantitativas continuas se usó la Rho de Spearman. **Resultados:** Se estudiaron a 71 RN. La media de EG y de PN fue de  $31,2 \pm 2,3$  semanas y  $1\ 617 \pm 455$  gramos respectivamente, 55% fueron prematuros tardíos, 61% fueron de bajo peso y 56% fueron de sexo masculino. No se encontró relación entre tiempo de administración de corticoides con EMH, TTRN, SAP, HIV, morbilidad precoz, uso de surfactante, y asistencia respiratoria fase I, II o III. Tampoco hubo correlación entre tiempo de administración de corticoides con PN y EG. **Conclusiones:** no se encontró relación entre tiempo de administración de corticoides con morbilidad precoz, procedimientos invasivos, peso de nacimiento y edad gestacional.

**Palabras clave:** Tiempo de administración de corticoides, recién nacidos prematuros

## ABSTRACT

**Aim:** To identify the relationship between time of administration of antenatal corticosteroids and morbidity in infants  $\leq$  34 weeks in the NICU of INMP.

**Methodology:** Observational, retrospective, analytical type study. The population consisted of newborn between 26 and 34 weeks, hospitalized in the NICU and received antenatal corticosteroids during the 7 days prior to delivery. The time of administration of corticosteroids was studied as a continuous quantitative variable and nominal taking categories: <12 h, 12-24 h, 25-48 h, 49-72 h> 72 h. Data were processed in SPSS version 22. To compare categorical variables chi-square was used and for quantitative variables Student's t test. The significance level was less than 0.05. For the correlation of quantitative continuous variables Spearman's rho was used.

**Results:** We studied 71 RN. The average of gestational age and birth weight was  $31.2 \pm 2.3$  weeks and  $1617 \pm 455$  grams respectively, 55% were late preterm, 61% were underweight and 56% were male. Not found relationship between time of administration of corticosteroids with hyaline membrane disease, transient tachypnea of the newborn, adaptation pulmonary syndrome, intraventricular hemorrhage, early morbidity, surfactant use, and ventilation phase I, II or III. There was also no correlation between time of administration of corticosteroids with gestational age and birth weight. **Conclusions:** We found no relationship between time of administration of corticosteroids with early disease, invasive procedures, birth weight and gestational age were found.

Keywords: Timing of use corticosteroids, preterm infants

## INTRODUCCIÓN

La prematuridad es considerada un problema de salud pública y su importancia clínica es dada por la alta morbi-mortalidad perinatal en el mundo, generando alto costo en la atención y ha sido difícil reducir su incidencia. La incidencia de parto pre término es variable, con una incidencia en países subdesarrollados de 12 % frente al 9% en los países desarrollados con mayores riesgos en aquellos con peso por debajo de 1500 gramos, en los cuales aparece la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad relacionados: síndrome de distres respiratorio (SDR), hemorragia interventricular (HIV), ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis y retinopatía entre otros. <sup>(1)</sup>

Los beneficios de los corticosteroides prenatales inicialmente se demostraron en 1972 y según consenso del Instituto nacional de Salud 1994 recomienda como tratamiento estándar para las mujeres con alto riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas, ensayos controlados aleatorios y metaanálisis demuestran una disminución de los resultados de mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y una menor incidencia de hemorragias interventriculares (HIV) <sup>(2)</sup>. Por ende no existe controversia acerca a que edad gestacional administrar, pero sin embargo hay muchas preguntas sobre la optimización en intervalo tiempo y dosis , así tenemos la evidencia Cochrane 2006 de Roberts y Daziel sugiere que el beneficio optimo comienza 24 horas después del inicio de la terapia y dura 7 días (3), otras evidencias comienza antes de las 24 horas , pero si está claro que beneficiara en la maduración pulmonar , multisistemica y reducir la morbi-mortalidad neonatal .

Datos estadísticos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 indican 1.511 recién nacidos vivos prematuros menores de 36 semanas ( de ellos < 28 semanas 91 RN , 28 - 31 semana 134 RN , entre 32 a 36 semanas son 1286 RN ) enana la necesidad de realizar uno de los dilemas en relación con el uso de tratamiento de corticosteroides antenatales y su relación intervalo tiempo de su efectividad en la protección de los pre término, es decir reducción de su morbi mortalidad neonatal , dicha investigación se basara en la estadística del alto porcentaje de la prematuridad y dada a los beneficios demostrados en la maduración multisistémica de la prematuridad por uso de los corticosteroides antenatales.

La investigación buscó dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cuáles es la relación entre tiempo de administración de corticoides antenatales y la morbi-mortalidad en los recién nacidos  $\leq$  de 34 semanas en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal, 2014? motivo por el cual el objetivo de la investigación fue identificar la relación entre tiempo de la administración de corticoides antenatales y la morbi-mortalidad en los recién nacidos  $\leq$  34 semanas.

Los neonatos nacidos prematuramente están en riesgo morbimortalidad por la inmadurez orgánica y funcional y a pesar de constituir un grupo de riesgo muy pocas actuaciones se han llevado a cabo hasta la fecha para reducir su mayor tasa ; por ello una de las estrategias profilácticas son los corticosteroides antenatales en mujeres con riesgo de parto prematuro para disminuir sus futuras complicaciones a corto plazo consecuente a la prematuridad.

En el Instituto Nacional Materno Perinatal se cuenta con alto porcentaje de prematuridad y uso de corticosteroides antenatales el estudio permitió determinar

la relación de intervalo de tiempo , dosis y morbimortalidad neonatal y valorar los beneficios de corticoides antenatales.



# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Serrano et al determinó la tasa de prematuridad global fue del 8.04%, de los cuales el 74.4% fueron prematuros tardíos, 20.6% a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Recibieron corticoides prenatales el 29.6%. En el grupo de prematuro tardíos que no recibieron corticoides la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido fue significativamente superior a la encontrada en el grupo que sí los recibió: 28% versus 2,7% ( $p < 0.0001$ ), otras morbilidades CPAP nasal y oxigenoterapia  $P < 0.05$ .<sup>(4)</sup>

Sasaki et al describió un estudio de cohorte retrospectivo de 15.765 niños de muy bajo peso al nacer (MBPN) antes de las 34 semanas de gestación y un peso de menos de 1.500 g al nacer. El inicio de corticoides antenatales (ACS) se relacionó con disminuciones de la tasa de mortalidad, la hemorragia intraventricular (HIV) y la retinopatía del prematuro (ROP), y no se asoció con la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante (NEC). Cuando se analizó la administración de ACS en el contexto de los diferentes tipos de parto, la incidencia de HIV y ROP tendió a disminuir con la sección de partos por cesárea, mientras que la incidencia de SDR tendía a disminuir y la incidencia de ECN tendió a aumentar para los recién nacidos por vía vaginal. La incidencia de la enfermedad pulmonar crónica tendió a aumentar en asociación con ambos tipo de parto. Concluyeron Este estudio de cohorte confirmar que el

tratamiento ACS se relacionó con la disminución de la mortalidad y morbilidad infantil grave. Además, el tipo de parto puede estar asociada con morbilidad grave en los recién nacidos muy bajo peso al nacer expuesto a ACS.<sup>(5)</sup>

López-Suárez. et al describió un estudio descriptivo y longitudinal, para relacionar el tiempo transcurrido desde la administración de glucocorticoides maternos, y la necesidad o no de surfactante, y a partir de qué punto se debería considerar la repetición de las dosis de corticoides maternos. Se incluyeron 91 prematuros de  $\leq 32$  semanas y/o  $\leq 1.500$  g (límite  $34 + 6$  semanas) cuyas madres habían recibido una pauta completa de corticoides. En los pacientes de  $27-34 + 6$  semanas, comprobamos que a mayor tiempo transcurrido entre el parto y la administración de corticoides, mayor probabilidad de necesitar tratamiento con surfactante ( $p = 0,027$ ). La curva ROC calculada determinó un punto de corte de 8 días a partir del cual debería valorarse el repetir la dosis de corticoide.<sup>(6)</sup>

Ashraf et al realizó un estudio clínico aleatorizado de 130 mujeres embarazado y consistió en evaluar si la administración del curso profiláctica recomendada de dexametasona antes del parto reduce la incidencia de la morbilidad respiratoria neonatal después del parto por cesárea electiva entre las 34 y las 37 semanas. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y control en relación con la admisión a la UCIN ( $p = 0,535$ ), el síndrome de dificultad respiratoria ( $p = 0.699$ ), la taquipnea transitoria del recién nacido ( $p = 0.612$ ), la necesidad de ventilación mecánica ( $p = 0.509$ ), el desarrollo de las vías respiratorias ( $p = 0.612$ ) o complicaciones no respiratorias, reingreso por problemas respiratorios ( $p = 0,310$ ). No se registraron muertes neonatales. Concluyeron corticosteroides prenatales profiláctico para la cesárea electiva entre 34 y 37 semanas no es eficaz para mejorar los resultados neonatales.<sup>(7)</sup>

Fernández et al realizó un estudio prospectivamente donde se participaron 8234 de los recién nacidos con edad gestacional 24 y 31+2 semanas y peso al nacer de 500 a 1500 g ingresados a 45 centros participantes de la Red Neonatal Neocosur. La mortalidad global fue 26% (IC 95% 25,0-26,9), que incluye 2,6% que falleció en sala de partos. Las cartillas de supervivencia y morbilidad para cada semana de gestación se construyeron a partir de los datos obtenidos. La supervivencia al momento del alta aumentó de 29% a las 24 semanas de EG a 91% a las 31 semanas ( $p < 0,001$ ). La incidencia de morbilidad neonatal relevante se relacionó inversamente con la EG ( $p < 0,001$ ). Globalmente, 30,8% presentó retinopatía del prematuro; 25%, displasia broncopulmonar; 10,9%, enterocolitis necrotizante; 7,2%, hemorragia interventricular grave; y 4,6%, leucomalacia periventricular. De los sobrevivientes, 47,3% no presentó ninguna de estas 5 patologías. <sup>(8)</sup>

Meena et al determinaron si la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es similar con la dosis de 12 vs 24 horas intervalo de betametasona siendo prospectivo, aleatorizado, abierto, de no inferioridad juicio con las madres (n :228), con embarazos único o embarazos múltiples (fetos n:260), entre la edad gestacional de 23 - 34 semanas, con riesgo de parto prematuro que recibieron 2 dosis estándar de betametasona con intervalos de 12 h y 24 h respectivamente. La incidencia de RDS fue similar en los 2 cohortes (36,5% vs 37,3%; P no significativo (P: 0.14)). Las mujeres que no pueden recibir el ciclo completo de corticosteroides con el intervalo de 24 horas se puede reducir un medio con el intervalo de 12 horas. Sin embargo, el aumento de la incidencia de necrotizante enterocolitis fue visto en el intervalo de dosificación 12 horas que de 24 horas (6,2% vs 0%,  $p 0,03$ ). Concluyeron que el intervalo de dosificación de 12 horas es

equivalente a la de 24 horas intervalo de dosificación para la prevención del SDR en recién nacidos de partos prematuramente. Se necesita un estudio multicéntrico más amplio para confirmar nuestros resultados<sup>(9)</sup>

Erikson et al describieron la duración de los efectos y las consecuencias de la exposición a principios de corticosteroides prenatales en los recién nacidos prematuros tardíos o término. Estudio de cohorte observacional. Los recién nacidos expuestos tuvieron un riesgo reducido de síndrome de dificultad respiratoria (odds ratio 0,54, 95% intervalo de confianza 0,35 hasta 0,83) y pequeña circunferencia cefálica (odds ratio 0,47, IC del 95% 0,36 a 0,61), y un mayor riesgo de bajas puntuaciones de Apgar (odds relación de 1,40, 95% intervalo de confianza 1,01 a 1,94), más pronunciado en los recién nacidos después de la semana 37 de gestación. Concluyeron que los nacidos después de la semana 34 de gestación parecen beneficiarse de principios de la administración de corticosteroides prenatales, con menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, el tratamiento fue menos beneficiosa para los recién nacidos a término, porque también habían aumentado el riesgo de bajas puntuaciones de apgar<sup>(10)</sup>

Beena et al se describió en este estudio 362 neonatos nacidos a las 34 semanas de gestación o más después de las pruebas de madurez pulmonar fetal: 102 con índices pulmonares fetales inmaduros fueron tratados con Corticosteroides prenatales dentro de 1 semana; 76 con los índices de pulmón fetal inmaduros manejo expectante; y 184 fueron entregado después de la amniocentesis maduro. En comparación con los recién nacidos de corticosteroides expuestos los nacidos después de amniocentesis madura tuvieron más bajas tasa de adversas neonatal (26.5% frente al 14.1%, probabilidad ajustada ratio [OR] 0.51, 95% intervalo de confianza [IC] 0.27-0.96) y los resultados respiratorios adversos (9,8% en

comparación con el 3.3%, OR ajustado 0.33; IC del 95%: 0,11 a 0.98); neonatos nacidos después expectante dirección había morbilidad significativamente menor respiratorio (1,3% en comparación con el 9.8%, OR ajustada 0.11, IC del 95% desde 0.01 hasta 0.92) en comparación con los recién nacidos con corticosteroides expuesto. Concluyeron la administración de corticosteroides prenatales después índices pulmonares fetales inmaduros no redujo la morbilidad respiratoria en neonatos nacidos a las 34 semanas de gestación o más.<sup>(11)</sup>

Jolande et al realizó un estudio de cohorte retrospectivo con la administrar corticosteroides antenatales entre 24 y 34 semanas en parto prematuro probable .Se identificaron 348 mujeres con un curso completo, 143 (41%) distribuidos en 7 días y 257 (74%) parto antes de las 34 semanas .Las incidencias más altas parto antes de 34 semanas se encontraron en mujeres con PE /HELLP (98%), retraso del crecimiento intrauterino (92%), y múltiples indicaciones (94%). La mediana de tiempo hasta el parto fue de 11 días (rango intercuartil 4-35). El tiempo de parto difirió significativamente entre los grupos ( $p < 0,001$ ), en mujeres con labor de parto prematuro con membranas intactas y con sangrado vaginal con un intervalo de tiempo medio de 25 (IQR 5-54) y 41 (IQR 12 a 60), la media de tiempo hasta dentro los 7 días .<sup>(12)</sup>

Femke et al realizó un estudio de cohortes retrospectivo entre mujeres que habían recibido corticosteroides antenatales hasta parto a las 34 semanas de gestación. clasificado 4 grupos 0 -7, 8 -14 , 15-21 , y 22-28 días . Se incluyeron 254 neonatos. Ochenta y dos recién nacidos (32 %) fueron intubados . En comparación con los recién nacidos con corticosteroides y el parto ente 0 – 7 días el riesgo para la intubación se incrementó en todos los demás grupos (odds ratio [ OR] = 2.3 ;

intervalo de confianza del 95 % [ IC]: 1.1 a 5.4 ; OR :5.6 ; 95 % IC , 1.8 -18 ; y OR : 4.8; 95 % CI , 0.71 a 32 , no es estadísticamente significativo , respectivamente). Concluyen que el efecto de los ACS disminuye cuando el parto es en un intervalo superior a 7 días. La primera administración de ACS debe considerarse cuidadosamente<sup>(13)</sup>

Carlo et al describió estudio cohorte prospectiva de 10541 para determina si en prematuros entre 22 y 25 semanas de gestación y el uso de corticoides prenatales se asocia con una mejoría en la mortalidad y el neurodesarrollo. La variable principal (muerte o alteración del neurodesarrollo) fue significativamente menor en corticoides expuesto (CE) en las 23 SG (83,4 frente al 90,5% en los corticoides no expuesto (CnoE) , odds ratio ajustada [ORa]: 0.58, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.42 a 0.80), a las 24 SG (68,4 frente al 80.3%, ORa: 0.62, IC 95%: 0.49 a 0.78) y a las 25 SG (52.7 frente al 67.9%, ORa: 0,61, IC 95%: 0.50 a 0.74), pero no a las 22 SG (90,2 frente al 93,1%, OR a: 0,80, IC 95%: 0,29 a 2,21). En la CE de 23, 24 y 25 SG las siguientes variables secundarias fueron significativamente inferiores: muerte a los 18-22 meses; muerte hospitalaria; muerte o hemorragia interventricular o leucomalacia periventricular; y muerte o enterocolitis necrotizante. En la CE de 22 SG la única variable secundaria inferior de forma significativa fue muerte o enterocolitis necrotizante. La variable principal de estudio se mantuvo estadísticamente significativa en los diferentes análisis de subgrupos: tipo de tratamiento con corticoides (parcial o completo), tipo de corticoides (dexta- o betametasona), sexo, crecimiento intrauterino retardado y diferentes factores perinatales (tipo de parto, rotura de membranas, coriamnionitis, etc.). Concluyeron en los prematuros de 23 a 25 SG, los pacientes expuestos a corticoides prenatales

asocian menores tasas de mortalidad y alteraciones del neurodesarrollo a los 18-22 meses que aquellos no expuestos. <sup>(14)</sup>

Soraya et al describió determinar si el tratamiento con corticosteroides prenatales administrado antes de las 24 semanas de gestación influye en la morbilidad y mortalidad neonatal en extremadamente bajo peso al nacer mediante un estudio retrospectivo de todos los embarazos únicos tratados con un curso completo de corticosteroides prenatales se les dio dos de 12 mg dosis de betametasona intramuscular 24 horas de diferencia ; a las 24 semanas y entre 23 0/ 7 y 25 6/ 7 semanas. No hubo diferencias en cuanto al sexo, la raza, el peso al nacer, y la edad gestacional entre los grupos. Los bebés expuestos a corticosteroides prenatales tuvieron menor la mortalidad (29,3% versus 62,9%,  $p = 0,001$ ) y hemorragia interventricular de 3 y 4 grado (HIV; 16,7% versus 36%,  $p < 0,05$ ; riesgo relativo [RR]: 2,16) , asociado con un número significativamente menor probabilidad de supervivencia en comparación con ningún grado o 1 y 2 grado de hemorragia interventricular ( $p < 0,001$ , RR: 10,6, 95% intervalo de confianza [IC]: 4,4 a 25,6). La exposición a un ciclo único de corticosteroides prenatales antes de las 24 semanas gestación se asoció con una reducción del riesgo de hemorragia interventricular grave y la mortalidad neonatal para extremadamente de bajo peso al nacer.<sup>(15)</sup>

## 1.2 BASES TEORICAS:

- **PREMATURIDAD:**

De acuerdo con la definición de la OMS , se considera prematuro a todo recién nacido que nace después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas completas de gestación . (16)

La incidencia de dicho evento es diferente 12 % países desarrollados frente al subdesarrollado 10 %. De forma general, entre 75 y 78 % de las muertes en el período neonatal guardan relación con el parto pretérmino. Por otra parte, la prematuridad es considerada, además, la primera causa de muerte infantil en el primer año de vida y aporta 50 % de las lesiones relacionadas con alteraciones del neurodesarrollo. El mecanismo del parto pre término, no está del todo clara. Se cree que se trata de un complejo trastorno multifactorial en el que intervienen factores fisiopatológico genéticos, ambientales e infección/inflamación, distensión uterina y trastornos vasculares. Recientes series clínicas demuestran que la mayoría de las mujeres que presentan parto antes de las 30 semanas gestación tienen corioamnionitis histológica .La mayoría de las mujeres que tienen rotura prematura de membranas también tienen corioamnionitis aunque con frecuencia es clínicamente no aparente. En 1970 se estableció que el peso al nacimiento debía relacionarse con la edad gestacional y que los recién nacidos antes de las 37 semanas debían llamarse pretérmino. A juicio de los autores, una clasificación importante es la de Lumley, que expresa la prematuridad en términos de la edad gestacional y su relación con el grado de madurez fetal: prematuridad extrema (de 23 a 27 semanas), moderada (de 28 a 31 semanas) y leve (de 32 a 36 semanas). El nacimiento pretérmino causa múltiples complicaciones a corto plazo y a largo plazo sobre todos en menores de 1500 gramos , tales como: Síndrome de distres respiratorio : enfermedad membrana hialina , hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal precoz , conducto arterioso persistente y complicaciones crónicas :

anormalidad neurológica durante el seguimiento, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro. (17,18,19)

## **PATOLOGIA AGUDAS PREVALENTE EN EL RECIEN NACIDO PRETERMINO:**

**Patología Respiratoria:** La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pre término y viene representada por el distress respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de Membrana Hialina, seguida de las apneas del pre término y la displasia broncopulmonar en secuencia cronológica de su aparición. **Enfermedad membrana hialina** o síndrome Dificultad Respiratoria es un trastorno pulmonar frecuente que se presenta casi exclusivamente en los prematuros, constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en especial en los prematuros muy extremo a causa déficit de surfactante a nivel del epitelio alveolar, se caracteriza retracción intercostal, aleteo nasal, retracción xifoidea, disociación toracoabdominal y quejido que se va acentuando en las primeras 24 – 48 horas su intensidad empieza a decrecer luego de las 72 horas y dura 4 o 6 días y su administración temprana de surfactante exógeno modifica la evolución natural de la enfermedad y radiológicamente presenta imagen característico de un patrón de vidrio esmerilado y broncograma aéreo con pulmones pocos airadas. (16,17)

**Patologías Neurológicas:** La estructura anatómica está caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal y escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y

crecimiento exponencial de la sustancia gris pueda producir **hemorragia interventricular** que se caracteriza en la salida de sangre hacia la matriz germinal subependimaria , siendo una zona de consistencia gelatinosa y muy vascularizada presentes en los recién nacidos prematuros , como consecuencia destrucción de la matriz germinal con la afectación de la sustancia blanca . Una aparente falla de los mecanismo autorregulación como fluctuaciones súbitas de presión arterial sistémica, hipoxia e hipercapnia , infusiones intravasculares rápidas de sustancia hiperosmolares. El 50 % de los recién nacidos con hemorragia están presentes en las primeras 24 horas de vida y el 90 % en las primeras 72 horas . La ecografía cerebral es el método diagnóstico de elección y es eficaz para la identificación de todos sus grados de severidad : Grado I : hemorragia confinada solo a la matriz germinal subependimaria ; grado II : hematoma subependimario que se ha roto cavidades , pero sin dilatación ; grado III : Dilatación ventricular progresiva; grado IV hemorragia interventricular y parenquimatosa . (16,17)

**Patologías Gastrointestinales:** La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de **Enterocolitis Necrotizante (EN)**: inmadurez intestinal , déficit enzimática y hormonales , autorregulación de la microcirculación intestinal , menor motilidad o peristalsis intestinal provoca colonización bacteriana ; se caracteriza distensión abdominal, residuo alimentario y bilioso , sangre oculta y dolor a su palpación abdominal y signo radiológicos neumatosis intestinal , gas en el sistema portal intrahepática y aire libre en la cavidad peritoneal . (16,17)

**Inmunológicas:** La inmunidad inespecífica o general es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica muestra una disminución de Ig G que es de transferencia materna, con práctica ausencia de Ig A e Ig M; la respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. La **Sepsis Neonatal Precoz** presente en las primeras 72 horas y sepsis tardía mayor 72 horas, multifactorial, siendo la prematuridad el factor más importante y se incrementa a menor edad gestacional con clínica. (16,17,20)

**Cardiovasculares:** La **persistencia del ductus arterioso (PDA)** Es una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino, siendo el más común de los defectos cardiocirculatorios, teniendo una incidencia alta en < de 1500 gramos asociado a síndrome de distres respiratorios. Su incidencia global es de 50 -70 %; el 53 % en < 34 semanas de gestación y más de 65 % en menos de 26 semanas de gestación. Es la comunicación entre la arteria aorta y pulmonar con un cortocircuito de izquierda a derecha que Alrededor de 20 % hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente. La intensidad de la repercusión hemodinámica del cortocircuito, hará la indicación terapéutica con indometacina o ibuprofeno endovenoso o el cierre quirúrgico si procede. (16,17)

**Oftalmológicos:** Los preterminos son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción, por lo que deben de ser

revisados periódicamente. Se produce una a detención de la vascularización de la retina y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, que dan origen de retinopatía del pretermino (ROP) La tasa de ROP es desciende conforme aumenta la EG; las formas severas aparecen con EG inferior a 28 semanas y pesos inferior a 1000gr.precoz de las hipertensas y la disminución de los factores estimulantes de colonias de granulocitos de origen placentario. Ambos trastornos también pueden ser secundarios a la infección neonatal.

- **CORTICOSTEROIDES ANTENATALES :**

Esta terapia inicial se basó en el ensayo Liggins y Howie (1972) ; ellos observaron que las ovejas fetales tuvieron maduración pulmonar fetal acelerada y disminución de los problemas respiratorios al nacer, estas respuestas fetales a tratamientos maternas también pueden ocurrir en los seres humanos. (21, 22)

Conferencia de Consenso del Institutos Nacionales de Salud (NIH) 1994 se ve reforzada por una segunda Conferencia de Consenso del NIH en2000, recomiendan el uso de los corticosteroides prenatales: (2)

1. Los beneficios incluyen la disminución de la muerte y la disminución de la incidencia de SDR y hemorragia interventricular.
2. Son candidatos todos fetos en gestación 24 a 34 semanas.
3. Debe utilizarse sin tener en cuenta el sexo del feto, raza, o la disponibilidad de tratamientos de surfactante para el síndrome distres respiratorio.
4. Los corticosteroides prenatales deben administrarse si se utilizan tocolíticos.

5. Debido a beneficio probable para el tratamiento a intervalos de parto de menos de 24 horas, corticosteroides prenatales se indican a menos que el parto es inminente.

6. Los cursos repetidos de corticosteroides pueden no ser seguros y no deben ser administrados fuera de los ensayos clínicos.

### **FARMOCOCINETICA, EDAD GESTACIONAL Y DOSIS:**

La farmacocinética de estos fármacos es complejas. Estos corticosteroides son pro fármacos solubles y son desfosforados (fosfato de betametasona y fosfato de dexametasona ) rápidamente <1 hora ; después de la desacetilación entra libre en el plasma lentamente aproximadamente 4 horas y tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas. Tras alto nivel inicial plasmático en la madre, los niveles plasmáticos fetales de betametasona o dexametasona son aproximadamente 30% de los niveles materna, tanto en los seres humanos y ovejas. Aunque las guías de tratamiento recomiendan el uso de corticosteroides prenatales para los embarazos de riesgo parto prematuro de 24 semanas a 32 a 34 semanas de gestación, hay un mínimo de datos de los ensayos aleatorios para tratamientos en los partos antes de las 28 semanas de gestación tienen más probabilidades de beneficiarse de los efectos corticosteroides para disminuir síndrome de distres respiratorios, hemorragias interventriculares y muertes. (2)

Según estudio con evidencia A se debe ofrecer un ciclo único de corticosteroides prenatales entre 24 y 34 0/6 semanas de gestación que corren el riesgo de parto prematuro , pero con mayor recomendación para las gestaciones entre 26 0 y 34 6 semanas . Otros autores de la Review

Cochrane y el Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos de opinión ( ACOG ) Comité ( 2008 ) sugieren que hay una cierta ventaja en la profilaxis de corticosteroides en las gestaciones anteriores entre 24 0 y 26 0 semana , y que los corticosteroides prenatales son más eficaces en la reducción de síndrome de distres respiratorio (RDS) en embarazos que entregan 24 horas después de y hasta 7 días después de la administración de la segunda dosis de corticosteroides prenatales. (21, 22)

Dos esquemas de dosis de corticosteroides se recomiendan actualmente cuando se prevé un parto prematuro. Cuatro dosis de 6 mg de fosfato dexametasona se administran fosfato a intervalos de 12 horas y dos 12 mg de una mezcla 1: 1 de la betametasona fosfato soluble y el acetato de betametasona menos soluble en el reconocimiento del riesgo de parto prematuro y 24 horas más tarde. Tanto los corticosteroides sintéticos eran demostrado ser eficaz en ensayo aleatorizado, controlado. En general, parece betametasona para ser más eficaz en la disminución de la muerte y IVH cuando la magnitud de las respuestas se comparan con los controles

Baud y colaboradores informaron que betametasona puede disminuir el riesgo de periventricular leucomalacia periventricular y dexametasona pueden aumentar el riesgo de leucomalacia periventricular en prematuros. Posterior el trabajo sugiere que el efecto adverso de la dexametasona pudiera resultar por el sulfito usado como un preservador, aunque los bebés están expuestos a más sulfitos en muchos otros medicamentos y de los aminoácidos en soluciones de hiperalimentación. La pregunta de la dosis óptima y el intervalo de tiempo para el tratamiento no tiene una exploración sistémicamente. Liggins y Howie utilizaron el de etilo y la mezcla de fosfato

de betametasona para tratar de lograr los niveles séricos prolongados en el madre y el feto . La dosis de 12 mg no ha sido ajustada por el peso materno o la edad gestacional del feto, pero las dosis mayores no parecen para mejorar los resultados. No hay datos apoyan la práctica de la administración de un " curso acelerado " ( la segunda dosis de betametasona 12 horas después de la primera dosis) si el parto se produce puede producirse antes de las 48 horas después de la primera la dosis. La farmacocinética de betametasona o dexametasona no son compatibles con el tratamiento " acelerado" horarios. (2,23)

### **EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE CORTICOSTEROIDES PRENATALES A CORTO PLAZO:**

La pregunta apropiada es que si los fetos pueden responder a los corticosteroides prenatales a muy temprana edades gestacional, mejoran adaptación general siguiente parto prematuro, como lo demuestra mayores presiones de sangre y una mejora función renal. **A nivel pulmonar** reduce el síndrome distres respiratorio mediante aceleración, diferenciación de pulmón, aparición de células tipo II y surfactante, incremento en la maduración epitelial, aparición de cuerpos lamelares y los orgánulos de almacenamiento para surfactante. Por lo tanto, no hay ninguna razón biológica para creer que el pulmón humano fetal no responder a los corticosteroides prenatales en edades gestacionales incluso previsible. Además, corticosteroides prenatales tratamientos actúan sinérgicamente con tratamientos de tensioactivo para mejorar los resultados, animales expuestos a los corticosteroides prenatales tener mejores respuestas a tratamiento con surfactante, incluida la mejora compleace pulmonar , mejor intercambio de

gases , y menos daño pulmonar con ventilación. **A nivel sistema nervioso central** estabiliza la perfusión cerebral, maduración de las células de la matriz germinal con reducción de Hemorragia intraventricular (HIV). Recientes series clínicas demuestran que la mayoría de las mujeres que presentan parto antes de las 30 semanas gestación tienen corioanmionitis , los corticoides prenatales modulan el sistema inmune innata , función monocítica del pulmonar y suprime el proceso inflamatorio histológica . Otros efectos a mediano y largo plazo mejoría adaptación cardiovascular, aumento presión arterial y mejoría contractilidad miocárdica., mejoría filtración glomerular y función tubular, maduración glándulas intestinales y vellosidades intestinales e inducción enzimática.( 2,20)

### 1.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES:

- **Recien Nacido pretérmino (PP):** (16,18)  
De acuerdo con la definición de la OMS , se considera prematuro a todo recién nacido que nace después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas completas de gestación se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional: Prematuros extremos (<28 semanas), muy prematuros (28 a <32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (32 a <37 semanas)
- **Corticoides Antenatales:** (19)  
La terapia prenatal con corticoides pretende simular la exposición endógena que ocurre in útero y contribuye a la maduración de diversos órganos y sistemas, entre ellos el pulmón y el cerebro, en gestantes con riesgo de parto prematuro. Se han descrito dos tipos de terapia que han demostrado su

efectividad según NIH 1995: Betametasona 12 mg administrados i.m. cada 24 horas 2 dosis y / o dexametasona 6 mg administrados i.m. cada 12 horas, 4 dosis.

- **Dosis y Ciclo Corticoesteroides Antenatales: (2,23)**

**Dosis y ciclo único completo:** Esquema terapéutico con la administración de Betametasona 12 mg administrados i.m. cada 24 horas 2 dosis y / o dexametasona 6 mg administrados i.m. cada 12 horas, 4 dosis, 7 días previo al parto.

**Dosis y ciclo único incompletos:** Esquema terapéutico con la administración de Betametasona 12 mg administrados i.m. al menos cada 24 horas 1 dosis y / o dexametasona 6 mg administrados i.m. cada 12 horas, 2 dosis , 7 días previo al parto .

**No recibe corticosteroide antenatales.**

- **Morbilidad Precoz del Recien Nacido Prematuro: (18,20)**

Riesgo de inmadurez orgánica y funcional de presentar complicaciones a corto plazo o muerte relacionadas con la prematuridad según sea la edad gestacional tenemos:

**Enfermedad de Membrana Hialina o Síndrome de Distres respiratorio (EMH o SDR) :** Es una un trastorno pulmonar frecuente que se presenta casi exclusivamente en los prematuros , por déficit de surfactante a nivel del epitelio alveolar , se va acentuando en las primeras 24 – 48 horas su intensidad empieza a decrecer luego de las 72 horas y dura 4 o 6 días y

su administración temprana de surfactante exógeno modifica la evolución natural de la enfermedad y radiológicamente presenta imagen característico de un patrón de vidrio esmerilado y broncograma aéreo con pulmones pocos airadas .

**Hemorragia Interventricular :** Caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal con presencia salida de sangre hacia la matriz germinal subependimaria , el 50 % están presentes en las primeras 24 horas de vida y el 90 % en las primeras 72 horas . La ecografía cerebral es el método diagnóstico de lección y es eficaz para la identificación de todos sus grados de severidad : Grado I : hemorragia confinada solo a la matriz germinal subependimaria ; grado II : hematoma subependimario que se ha roto cavidades , pero sin dilatación ; grado III : Dilatación ventricular progresiva; grado IV hemorragia interventricular y parenquimatosa.

- **Mortalidad Precoz Recien Nacido Prematuro:**

Muerte de un neonato prematuro nacido vivo que ocurren durante los siete primeros días de vida.

- **Procedimientos invasivos: (24)**

Es aquel procedimiento necesario de las unidades de cuidados intensivos para lograr el bienestar general del neonato, en el cual el cuerpo es sometido química y/o mecánicamente por un dispositivo médico.

**Uso de surfactante :** Consiste en la administración de surfactante a través de tubo endotraqueal , así tenemos : La aplicación de rescate

temprano ( antes de las 2 horas ) y tratamiento tardío donde se instala los signos y síntomas de SDR durante las primeras 6 horas .

**Asistencia respiratoria:** soporte vital , cuyo dispositivo es optimizar el intercambio gaseoso como el estado clínico del paciente empleando una mínima fracción inspiratoria de oxígeno .

**FASE I :** Cánula Binasal

**FASE II:** Presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) suela administrar a través del ventilador o un aparato de CPAP específico .

**FASE III:** Ventilación Mecánica: Emplea una fracción inspirada de oxígeno y presión - volumen corriente del ventilador.

#### 1.4 HIPOTESIS

Existe relación significativa entre el tiempo de la administración de corticoides antenatales y la reducción de morbi-mortalidad en recién nacidos  $\leq$  de 34 semanas en el Unidades de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal.

## **CAPÍTULO II**

### **METODOLOGÍA**

#### **2.1 Tipo y diseño de Investigación**

Es de tipo observacional, retrospectivo, analítico, no experimental

#### **2.2 Población y muestra**

##### **•Población**

Se tomó como población de estudio a los recién nacidos prematuros con límite de viabilidad de 26 semanas hasta  $\leq$  de 34 semana nacidos de por parto vaginal y cesáreas que recibieron corticosteroides antenatales durante los 7 días previo al parto. Se estudió a los recién nacidos hospitalizados en el Servicio Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología en el Instituto Nacional Materno Perinatal en el periodo enero a diciembre 2014.

##### **•Muestra**

Se trabajara con toda la población que cumpla los criterios de selección.

#### **2.3 Procedimientos de recolección:**

Se seleccionó a toda la población de recién nacidos con límite de viabilidad 26 hasta las  $\leq$  de 34 semanas que recibieron corticosteroides antenatales los 7 días previo al parto y determinar la morbi- mortalidad hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales . Se hizo uso de la ficha de recolección de datos a partir de la historia clínica neonatal y materna. Se tabularon los datos recogidos.

#### **2.4 Procesamiento y análisis de datos:**

Los datos de la siguiente investigación fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 22. Se realizó estadística descriptiva. Para la comparación de variables categóricas se usó como test estadístico el Chi cuadrado y para comparar variables cuantitativa se usó el test de Student. En ambas el nivel de significancia fue menor a 0.05. Para la correlación de variables cuantitativas continuas se usó la Rho de Spearman.

#### **2.5 Aspectos Éticos:**

El proyecto del presente trabajo es responsabilidad del investigador, habiendo sido al comité del Departamento b y del Hospital para su aprobación y posterior realización . Su desarrollo está enmarcado dentro de las normas del código de ética que siguen las investigaciones realizadas das con humanos.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS

Luego de la revisión de 92 historias clínicas, solo 71 cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 21 historias clínicas ya que no recibieron corticoides antenatales. Las características de los 71 recién nacidos prematuros de 26 a 34 semanas con administración de corticoides antenatales atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal – 2014, se observa en la tabla 1.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO ATENDIDO – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Características clínicas	X±DS (Min. - Máx.)	
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	<b>31,2 ± 2,3 (26- 34)</b>	
	N	%
Prematuros extremos	7	9,9
Muy prematuros	25	35,2
Prematuros tardíos	39	54,9
<b>Peso al nacer (gramos)</b>	<b>1 617 ± 455 (746- 2 500)</b>	
	N	%
Bajo peso al nacer	43	60,6
Muy bajo peso al nacer	20	28,2
Extremo bajo peso al nacer	8	11,3
<b>Sexo</b>		
Masculino	40	56,3
Femenino	31	43,7
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

En la tabla 1, se observa que los recién nacidos prematuros en estudio, tienen una edad gestacional media de 31,2 ± 2,3; solo 7 (9,9%) fueron prematuros extremos. El peso promedio al nacer fue de 1617±455 gramos, solo 8 (11,3%) fueron de extremo bajo peso al nacer. Predominó el sexo masculino (56,3%).

**TABLA 2. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES HASTA EL MOMENTO DEL PARTO EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Tiempo de Administración hasta el Parto	X	(DE)
	32	(35)
	N	%
<12 h	32	45,1
12-24 h	10	14,1
25-48 h	13	18,3
49-72 h	3	4,2
>72 h	13	18,3
TOTAL	71	100,0
<b>Nº Dosis</b>		
Dos dosis	5	7,0
Una dosis	66	93,0
TOTAL	71	100,0

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

En la tabla 2, se observa que la media del tiempo de administración de corticoides antenatales fue inferior a 32, en el 45% de las pacientes el tiempo fue inferior a 12 horas. Solo 5 pacientes (7%) recibieron 2 dosis de corticoides.

**TABLA 3. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Morbilidad Precoz Postnatal	Tiempo de administración										p*
	<12 horas		12-24 horas		25-48 horas		49-72 horas		>72 horas		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
SDR	31	45,6	10	14,7	13	19,1	3	4,4	11	16,2	0,309
HIV	6	66,7	2	22,2	1	11,1	-	-	-	-	0,196

\*Prueba chi-cuadrado

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

De acuerdo a la tabla 3, el tiempo de administración no presenta asociación significativa con la morbilidad precoz postnatal: Síndrome de distrés respiratorio (SDR) ( $p=0,309$ ) y hemorragia interventricular (HIV), ( $p=0,196$ ).

**TABLA 4. NÚMERO DE DOSIS DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Morbilidad Precoz Postnatal	1 Dosis		2 Dosis		P*
	N	%	N	%	
SDR	63	95,5	5	100,0	0,801
HIV	9	13,6	0	0.0	0,497

\* test exacto de Fisher (frecuencias esperadas menor a 5)

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

Según se observa en la tabla 4, el síndrome de distrés respiratorio (SDR) no presenta asociación significativa con el número de dosis de corticoides antenatales ( $p=0,641$ ), igual resultado presento la hemorragia interventricular (HIV): ( $p=0,497$ ).

**TABLA 5. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES Y SU RELACIÓN CON LOS TIPOS DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO (SDR) EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Tipos SDR	Tiempo de administración										p*
	<12 horas		12-24 horas		25-48 horas		49-72 horas		>72 horas		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
EMH	20	50,0	7	17,5	7	17,5	1	2,5	5	12,5	0,613
TTRN	8	44,4	1	5,6	3	16,7	2	11,1	4	22,2	0,354
SAP	-	-	2	40,0	2	40,0	-	-	1	20,0	0,097

\*Prueba chi-cuadrada

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

De acuerdo a la tabla 5, el tiempo de administración no presenta asociación significativa con los tipos de síndrome distrés respiratoria (SDR) ( $p > 0,05$ ).

Entre los tipos de SDR se encontró, enfermedad de membrana hialina (EMH), taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) y el síndrome de adaptación pulmonar (SAP)

**TABLA 6. TIEMPO PROMEDIO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LA MORBILIDAD PRECOZ EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Morbilidad precoz		Tiempo de administración (horas)	p*
		X ±DS	
SDR	Sí	30,5±34,4	0,092
	No	66±51,9	
HIV	Sí	12,4±10,8	0.076
	No	34,9±37	

\*Prueba t de Student

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

En la tabla 6, se observa que el tiempo promedio de administración de corticoides antenatales en los pacientes con SDR y HIV fue menor pero no alcanzo significancia ( $p > 0,05$ ).

**TABLA 7. TIEMPO PROMEDIO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOS TIPOS DE SDR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Tipo de SDR		Tiempo de administración (horas)	p*
		X ±DS	
EMH	Sí	26,1±31,4	0,197
	No	37±38	
TTRN	Sí	37,6±39,3	0.317
	No	28±32,6	
SAP	Sí	41,6±31,4	0,462
	No	29,7±34,8	

\*Prueba t de Student

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

Según la tabla 7, el tiempo promedio de administración de corticoides antenatales en los pacientes con EMH, TTRN y SAP fueron diferentes pero no alcanzaron significancia. .

**TABLA 8. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOS GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Edad gestacional	Tiempo de administración	p*
	X ± DS	
Prematuros extremos	49,14±35,26	0,415
Muy Prematuros	30,44±34,90	
Prematuros tardíos	30,10±36,05	

\* ANOVA

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

De acuerdo a la tabla 8, se observa que los grupos de edad gestacional no presentan relación significativa con el tiempo de administración (p=0,4159).

**TABLA 9. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOS GRUPOS DE PESO AL NACER EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Edad gestacional	Tiempo de administración	p*
	X ± DS	
Bajo peso al nacer	32,44±37,86	0,663
Muy bajo peso al nacer	27,70±29,36	
Extremo bajo peso al nacer	41,25±39,21	

\* ANOVA

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

Como se observa en la tabla 9, la relación entre el peso del recién nacido y el tiempo de administración de corticoides antenatales no es significativa.

**TABLA 10. TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y SU RELACIÓN CON LOS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS – INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

Procesos invasivos	Tiempo de administración										p*
	<12 horas		12-24 horas		25-48 horas		49-72 horas		>72 horas		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Surfactante</b>											
Si	19	59,4	7	70,0	6	46,2	1	33,3	5	38,5	0,472
No	13	40,6	3	30,0	7	53,8	2	66,7	8	61,5	
<b>Asistencia respiratoria</b>											
Fase I	4	12,5	2	20,0	1	7,7	-	-	4	30,8	0,405
Fase II	13	40,6	2	20,0	6	46,2	3	100,0	3	23,1	0,059
Fase III	15	46,9	5	50,0	4	30,8	-	-	3	23,1	0,190
Ninguna	-	-	1	10,0	2	15,4	-	-	3	23,1	0,051
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	

\*Prueba chi-cuadrada

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

Al observar la tabla 10, los procesos invasivos como el surfactante no está relacionado significativamente al tiempo de administración de corticoides antenatales ( $p=0,472$ ); de igual forma en las distintas fases de la asistencia respiratoria no se observa una asociación significativa con el tiempo de administración ( $p>0,05$ ).

**TABLA 11. CORRELACION ENTRE EL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES ANTENATALES Y EL PESO DE NACIMIENTO EN GRAMOS Y LA EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS. INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL - 2014**

<b>CORRELACIÓN</b>	<b>Tiempo de administración de corticoides antenatales</b>
	Rho de Spearman
<b>Peso de nacimiento en gramos</b>	-0,089
	p: 0,459
	Correlación inversa baja (no significativa)
	Rho de Spearman
<b>Edad gestacional en semanas</b>	-0,193
	p: 0,107
	Correlación inversa baja (no significativa)

Fuente: Historias Clínicas del servicio de pediatría del Instituto Nacional Materno Perinatal

Hay una correlación inversa baja tanto para la edad gestacional como el peso de nacimiento y el tiempo de administración de corticoides, pero esta no llega a ser significativa.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### DISCUSIÓN:

Pese a los esfuerzos desplegados, en las últimas décadas, los recién nacidos pretérminos (RNpT) han aumentado en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). Con mayor frecuencia se maneja RNpT en el límite de la viabilidad, en lo cuales las edades gestacionales y los pesos de nacimiento son cada vez menores.

Por todo ello, la prematuridad es considerada un problema de salud pública y su importancia clínica radica en la alta morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial y en el alto costo que genera su atención. La incidencia de parto pre término es variable, con una incidencia en países subdesarrollados de 12 % frente al 9% en los países desarrollados con mayores riesgos en aquellos con peso por debajo de 1500 gramos, en los cuales aparece la mayor morbilidad y la mortalidad relacionados con el síndrome de distres respiratorio (SDR), hemorragia interventricular (HIV), ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis y retinopatía entre otros. <sup>(1)</sup>

En Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) es un Hospital Nacional de alta complejidad a donde son referidos gestantes y recién nacidos de muy alto riesgo, por ello los recién nacidos que se maneja en la UCIN, son RNpT muy

prematuros y de muy bajo peso al nacer. Según estadísticas del servicio, el 90% de pacientes de la UCIN que ingresan a la UCIN del INMP son RNpT menores de 32 semanas y menores de 1500 g. <sup>(25)</sup>

Son muchos los adelantos que han contribuidos a mejorar la supervivencia de los RNpT, podemos citar al mejor entendimiento de la fisiología y la fisiopatología del RNpT, al uso de surfactante exógeno, la ventilación mecánica asistida y la nutrición parenteral, pero la que sin duda ha traído un beneficio muy importante es el uso de los corticoides antenatales a tal punto de ser considerado un hito en los adelantos en lo referente a medicina perinatal. <sup>(2)</sup>. Aunque la maduración pulmonar fetal (a través de la regulación de distintos sistemas enzimáticos en los neumocitos tipo 2) es el efecto más importante de estos fármacos, poseen también otros efectos extrapulmonares que contribuyen a la maduración de los diferentes órganos y sistemas del recién nacido.

En la actualidad el beneficio de los corticoides antenatales no está en duda. Así, se sabe que disminuye el SDR <sup>(9)</sup>, la taquipnea transitoria del recién nacido <sup>(4)</sup>, HIV <sup>(15)</sup> y también está asociada a menores tasa de mortalidad <sup>(5),(14)</sup>. Sin embargo todavía hay ciertos vacíos sobre algunos aspectos de su uso como: la edad gestacional en la cual debe usarse y el tiempo de uso y el número de ciclos que se deban usar.

Es aceptado el uso de corticoides antenatales entre las 24 y 34 semanas de gestación, sin embargo hay evidencia de beneficio antes de las 24 semanas <sup>(15)</sup> y después de las 34 semanas <sup>(4),(10)</sup>.

Del mismo modo, actualmente se recomienda un solo ciclo corticoides antenatales, de preferencia de betametasona, por lo menos 24 horas antes de

parto. Al respecto se tiene reportes que su efectividad se perdería a los 7 días de vida, y pasado ese tiempo se debería valorarse el repetir la dosis. <sup>(6),(13)</sup>

Reportamos el estudio 71 recién nacidos prematuros de 26 a 34 semanas con administración de corticoides antenatales atendidos en la UCIN el Instituto Nacional Materno Perinatal nacidos en el año 2014, con el objetivo de valorar la influencia del tiempo de administración de corticoides antenatales con la morbilidad y mortalidad. Cuando hablamos de tiempo nos referimos al tiempo transcurrido desde la aplicación del corticoide antenatal al momento del parto, los tiempos considerados fueron: menor de 12 horas, de 12 a 24 horas, de 25 a 48 horas, de 49 a 72 horas y mayor de 72 horas. En la tabla 2 se puede observar el número de pacientes en cada grupo.

Un hecho importante y que puede sesgar nuestros hallazgos es que casi todas las pacientes (93%, ver tabla2), recibieron solo 1 dosis de corticoides, lo cual es un problema ya que como se sabe, la efectividad de los corticoides antenatales está en relación al esquema completo. Solo 5 pacientes (7%) recibieron segunda dosis. Un hecho a discutir es el hallazgo del bajo cumplimiento del esquema de corticoides antenatales en las gestantes que ingresan con amenaza de parto prematuro al INMP.

Se sabe que los corticoides antenatales son el manejo estándar en gestantes con alto riesgo de parto pretermino antes de las 34 semanas, ya que como se mencionó disminuye la mortalidad y los resultados relacionados sobre todo al síndrome de dificultad respiratoria y a la hemorragia intraventricular. El tratamiento consiste en dos dosis de 12 mg de betametasona por vía intramuscular con 24 horas de diferencia o cuatro dosis de 6 mg de

dexametasona por vía intramuscular cada 12 horas <sup>(26)</sup>. Es por ello, es preocupante que la mayoría de gestantes con parto pretérmino atendidas en el INMP no tengan el esquema completo. Con porcentajes no tan bajos, este hallazgo es similar al reportado por Valls et/al quien el 2003 encuentra que solo el 52,5 % de los RN de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, el 28,8%, un ciclo completo, y el 9,3%, más de un ciclo<sup>(27)</sup>. No encontramos explicación para esta falta de esquemas completos de corticoides en el INMP, salvo la suposición que no se tuvo el tiempo suficiente para completar el esquema.

Como ya mencionamos, los intervalos de tiempo de administración de corticoides antes del parto estudiados fueron: 1) Menor de 12 horas, 2) De 12 a 24 horas, 3) De 25 a 48 horas, 4) De 49 a 72 horas y 5) Mayor de 72 horas. No encontramos asociación significativa con la morbilidad precoz valorada como síndrome de dificultad respiratoria y/o hemorragia intraventricular (tabla2). Tampoco hubieron diferencias significativas al considerar los tipos de síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido y síndrome de adaptación pulmonar), tal como lo podemos observar en la tabla 5.

Tomando la variable tiempo de administración de corticoides como una variable cuantitativa continua, se realizó también la comparación de medias mediante el test de Student. No se encontró diferencias significativas entre el tiempo de administración de corticoides antenatales con morbilidad precoz (tabla 6), tipo de SDR (tabla 7), grados de prematuridad (tabla 8) y grado de prematuridad (tabla). En todas el valor de p fue mayor a 0,05.

No encontramos asociación significativa entre el tiempo de administración de corticoides antenatales y los procedimientos invasivos (administración de surfactante y asistencia respiratoria), en todas ellas el valor de p fue mayor a 0,05 (tabla 10).

Se estudió también la correlación entre el tiempo de administración de corticoides, tomada como una variable cuantitativa continua y el peso de nacimiento en gramos y la edad gestacional en semanas, se usó para ello la Rho de Spearman, para ambas variables dependientes (peso de nacimiento y edad gestacional), se encontró una correlación inversa baja (no significativa): con Rho de Spearman e -0,089 y con p de 0,459 (tabla 11).

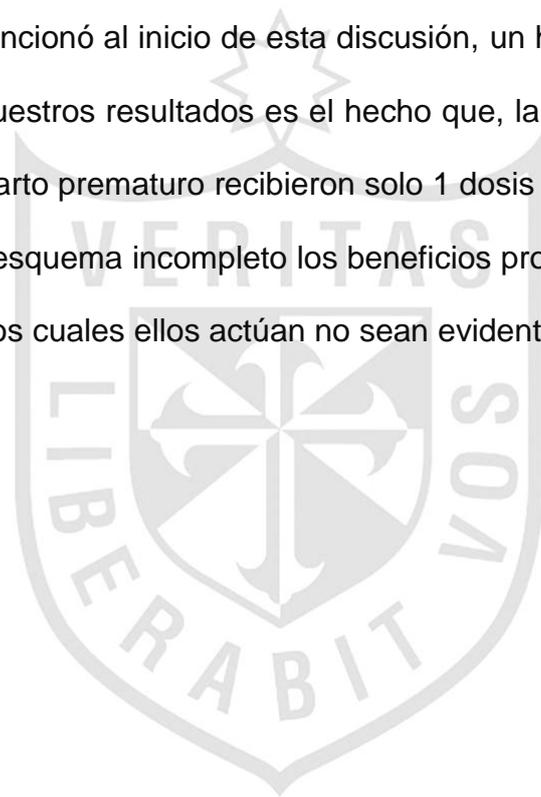
Se sabe que el mayor efecto de los corticoides antenatales es cuando se administra entre 24 horas y 7 días antes del parto <sup>(27)</sup>. Es por ello que se espera encontrar mayor morbilidad en aquellos recién nacidos cuyas madres recibieron corticoides antes de la 24 horas, sobre todo antes de las 12 horas del parto. Como se mencionó, no encontramos diferencias entre los tiempos estudiados para las diferentes variables. Esto difiere de lo reportado en la literatura en donde se reporta mayor efecto pasadas las 24 horas hasta los 7 días.

Así, Crowley et/al, en una revisión del Cochrane del 2000, reporta que la efectividad de los corticoides mostró un mayor efecto entre las 24 horas y los 7 días tras su administración <sup>(28)</sup>.

De igual modo, en una revisión Cochrane del 2006, con la inclusión de 21 estudios en los que participaron 3885 mujeres y 4269 neonatos, descubrió que la administración de determinados corticoides a mujeres con riesgo de tener un parto prematuro reduce considerablemente los riesgos de

complicaciones relacionadas con la prematuridad como muerte fetal y neonatal combinada, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, infecciones sistémicas y retraso en el desarrollo durante la niñez. Los beneficios estaban presentes cuando el tratamiento se iniciaba entre las 26 y las 35 semanas de gestación y en los niños que nacían entre 1 y 7 días después de haber comenzado el tratamiento <sup>(29)</sup>.

Como ya se mencionó al inicio de esta discusión, un hecho importante a tener en cuenta en nuestros resultados es el hecho que, la mayoría de madres con amenazas de parto prematuro recibieron solo 1 dosis de corticoides, ello haría que por ser un esquema incompleto los beneficios probados de los corticoides y el tiempo en los cuales ellos actúan no sean evidentes.



## CONCLUSIONES:

1. La tasa de utilización de esquema completo de corticoides, en el Instituto nacional materno perinatal es baja. Solo el 7% de madres con amenaza de parto prematuro con edades gestacionales entre 24 y 34 semanas recibieron 2 dosis de corticoides.

2. No se encontró relación entre el tiempo de administración de corticoides antenatales y morbilidad en los recién nacidos  $\leq$  de 34 semana.

3. No se encontró relación entre el tiempo de administración de corticoides antenatales y edad gestacional en los recién nacidos  $\leq$  de 34 semanas.

4. No se encontró relación entre el tiempo de administración de corticoides antenatales y peso al nacer en los recién nacidos  $\leq$  de 34 semanas.

5. No se encontró relación entre el tiempo de administración de corticoides antenatales y procedimientos invasivos en los recién nacidos  $\leq$  de 34 semanas.

## RECOMENDACIONES:

Se recomienda hacer los esfuerzos necesario para que las gestantes con amenaza de parto prematuro, reciban un esquema completo de corticoides antenatales al menos 24 hasta 7 días antes del parto.

Realizar un nuevo estudio para tratar de establecer el tiempo más apropiado de administración de corticoides antenatales, en donde se incluyan un mayor número de casos y en lo posible quienes hayan recibido ciclos completos.



## FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, noviembre 2013  
[www.who.int/entity/bulletin/volumes/88/1/08-062554-ab/es/](http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/88/1/08-062554-ab/es/) - 26k.
2. Alan H. Jobe. Prenatal Corticosteroides: A Neonatologist's Perspective  
NeoReviews Vol.7 No.5 Mayo 2006: 256 -9.
3. Roberts D, Dalziel S. Corticoesteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Número 4, artículo n.º: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
4. I.M. Vázquez Serrano, A. Arroyos Plana, O. Díaz Morales, C. Herráiz Perea y A. Holgueras Bragadoa. Corticoterapia Prenatal y Morbimortalidad del Prematuro tardío: estudio prospectivo. *An Pediatra (Barc)*. 2014; 81(6):374-3826.
5. Sasaki Y., Ikeda T., Nishimura K., Katsuragi S., Sengoku K.e · Kusuda S., Fujimura M. Asociación de corticosteroides antenatales (ACS) y el tipo de parto con la mortalidad y morbilidad de lo recién nacidos que pesan menos de 1.500 g al nacer en Japón. *Neonatology*. 2014; 106 (2):81-6.
6. O. López-Suárez, C. García- Magán, R. Saborido -Fiaño, A. Pérez- Muñuzuri, A. Baña-Souto y M.L. Couce-Pico. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(2):120 -124.

7. Ashraf Nabhan, Amr Al-Helaly, Mand Amal Ramadan. Prophylactic Antenatal Corticosteroid before Elective Cesarean Delivery at or Near Term to Improve Perinatal Outcome. *Med. J. Cairo Univ.* 2014, Vol. 82, No. 1
8. Rocío Fernández, Ivonne D'Aprémont, Angélica Domínguez, José L. Tapia y Red Neonatal Neocosure. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch. argent. pediatr.* 2014 .Vol.112 N°. 5
9. Meena Khandelwal, MD; Eric Chang, Clare Hansen, RNC; Krystal Hunter, MBA; Barry Milcarek, PhD Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, noninferiority open trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 201.e1-11.
10. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H .Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Act. Obstet et Gynecol. Scand* 2012 Dec; 91(12):1415-21.
11. Beena D. Kamath-Rayne, Emily A. De Franco, and Michael P. Marcotte. Antenatal Steroids for Treatment of Fetal Lung Immaturity After 34 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(5): 909–916.
12. Jolande Y. Vis, Femke F. Wilms, Rosanna A. Kuin, Janine M. Reuvers, Monique C. Stam, Desiree A.P.M. Pattinaja, and Ben Willem J. Mol, Ph.D. Time to Delivery after the First Course of Antenatal Corticosteroids: A Cohort Study. *American Journal of Perinatology/volume 28, number 9* 2011.
13. Femke F. Wilms, Jolande Y. Vis, Desiree A. P. M. Pattinaja, Rosanna A. Kuin; Monique C. Stam, Janine M. Reuvers, Ben Willem J. Mol: Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until

- preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:49.e1-7.
14. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011; 306: 2348 - 58.
  15. Soraya Abbasi, Corrina Oxford, Jeffrey Gerdes, Harish Sehdev, and Jack Ludmir, et al. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 Weeks' Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatology* 2010; 27: 61–66.
  16. Martin walker y Andrew Hull. Parto Prematuro. Tratado de Neonatología de Avery. Séptimo edición .Cap. 14 Pag. 144.
  17. José M. Ceriani Cardenas. Aspectos Epidemiológicos de la Prematurez y Cuidados iniciales del Prematuro de Muy Peso al Nacer. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2009. Cap.16 Pag. 223 – 238.
  18. Haram K1, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview . *Obstet Gynecol Scand*. 2003 Aug;82(8):687-704
  19. C. Danilo Nápoles Méndez, MsC. Elizabeth Fernández Díaz, MsC. Plácido de la Rosa Blanco. Modalidades terapéuticas con corticosteroides antenatales en el pretérmino. *MEDISAN* 2012; 15(4): 565
  20. S. Rellan Rodríguez, C. Garcia de Ribera y M. Paz Aragón Garcia. El recién nacido prematuro. Asociación Española de Pediatría 2008

21. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of ante partum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Paediatrics*. 1976; 50:515-25.
22. M.P. Bahillo Curieses, José Luis Fernández Calvo, P. Mora Cepeda. Corticoides antenatales en la amenaza de parto prematuro. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León*. Valladolid 2003 vol. 43 nº 185.
23. Femke F. Wilms, Jolande Y. Vis, Ben Willem J. Mol. Timing of antenatal corticosteroids: don't we have enough evidence now? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 9, 2012 march .
24. Steven A. Ringer y James E. Gray. Procedimientos Neonatales Habituales. *Manual de Neonatología* 7º ed. John P. Cloherty 2012. Cap. 66 Pag. 851 [.http://www.inmp.gob.pe/](http://www.inmp.gob.pe/)
25. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement Online. 2000;17:1–10.
26. Valls y Soler A, Páramo S, Fdez-Ruanova B, Morcillo F, Monleón FJ, Carretero V, et al. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr* 2003; 58: 45-51.
27. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
28. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3.

## ANEXO 01: INSTRUMENTO DE RECOLECCION

CODIGO:

### 1.- EDAD GESTACIONAL

EDAD GESTACIONAL	Corticoides		Intervalo de tiempo administración					MORBIMORTALIDAD PRECOZ			PROCEDIMIENTOS INVASIVO				
	1°do	2°do	<12	12-24	25-48	49-72	>72	SDR	HiV	MORTAL.	SURFACTANTE		ASISTENCIA RESPIRATORIA		
											SI	NO	FASE I	FASE II	FASE III
Prematuros extremos (<28 ss)															
Muy prematuros (28 a <32 ss)															
Prematuros tardíos (32 a ≤ 34ss)															

### 2.- PESO AL NACER

PESO AL NACER	Corticoides		Intervalo de tiempo administración					MORBIMORTALIDAD PRECOZ			PROCEDIMIENTOS INVASIVOS				
	1°do	2°do	<12	12-24	24-48	49-72	>72	SDR	HiV	MORTAL.	SURFACTANTE		ASISTENCIA RESPIRATORIA		
											SI	NO	FASE I	FASE II	FASE III
Bajo peso al nacer (< 2500 gr)															
Muy baj peso al nacer (< 1500 gr)															
Extremo bajo peso al nacer (< 1000gr)															

**3.- MORBIMORTALIDAD PRECOZ NEONATAL ASOCIADOS CON LA ADMINISTRACION ANTENATALES Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS**

MORBIMORT ALIDAD PRECOZ	Corticoides		Intervalo de tiempo administración					MORBIMORTALIDAD PRECOZ			PROCEDIMIENTOS INVASIVOS				
	1°do	2°do	<12	12-24	25-48	49-72	>72	SDR	HIV	MORTAL.	ASISTENCIA RESPIRATORIA				
											SURFACTANTE		FASE I	FASE II	FASE III
											SI	NO			
SRD															
HIV															
MORTALIDAD															