

**RESULTADOS PERINATALES EN RECIÉN NACIDOS QUE RECIBIERON CORTICOIDES  
ANTENATALES ENTRE LAS 34.0 a 36.6 SEMANAS DE GESTACIÓN, EN EMBARAZOS  
ÚNICOS Y GEMELARES, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE  
DE BOGOTÁ ENTRE EL 2019-2022.**

Dr. Fernando Enrique Castañeda Borda

Residente Programa Ginecología y Obstetricia

Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

DIVISIÓN DE POSTGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Facultad de Medicina – División De Postgrados

Programa de Ginecología y Obstetricia

Bogotá, D.C Octubre de 2023

## **HOJA DE IDENTIFICACIÓN**

Título de la investigación	“RESULTADOS PERINATALES EN RECIÉN NACIDOS QUE RECIBIERON CORTICOIDES ANTENATALES ENTRE LAS 34.0 a 36.6 SEMANAS DE GESTACIÓN, EN EMBARAZOS ÚNICOS Y GEMELARES, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ ENTRE EL 2019-2022.”
Instituciones participantes	Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá Universidad El Bosque
Investigador	Dr. Fernando Enrique Castañeda Borda Médico residente de Ginecología y Obstetricia E-mail: <a href="mailto:fcastaneda@unbosque.edu.co">fcastaneda@unbosque.edu.co</a>
Asesor clínico	Dr. Mauricio Carrillo Rozo Ginecólogo y Obstetra Especialista en Medicina Materno Fetal E-mail: <a href="mailto:mcarrillor@uniandes.edu.co">mcarrillor@uniandes.edu.co</a>
Asesor metodológico	Dr. Fernando Yaacov Peña Médico Epidemiólogo E-mail: <a href="mailto:fpenam@unbosque.edu.co">fpenam@unbosque.edu.co</a>
Asesor estadístico	Nicolas Rodríguez niño Médico Magister en Epidemiología Email: <a href="mailto:juan.rodriguez@fsfb.org.co">juan.rodriguez@fsfb.org.co</a>

## **NOTA DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

Ni la Universidad El Bosque ni el jurado serán responsables de las ideas propuestas por los autores de este trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Artículo 017 del 14 de diciembre de 1989.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por el apoyo incondicional durante tantos años, Agradezco a Dios por que me permitió tener un padre de admirar, durante toda tu vida nos enseñaste que la familia es lo primero, que el compartir con el más necesitado nos hace más ricos y que la verdad siempre prevalece. Todo tu esfuerzo y sacrificio se ve reflejado en nuestra vida, gracias a ti he logrado nuestros sueños y tu legado seguirá presente también en tus nietos como nos enseñaste. Gracias, infinitas por tu generosidad porque siempre en nuestra mesa hubo un plato de comida para compartir, por enseñarnos que es más importante dar que recibir. Es difícil decirte Adiós pero sé que tocaste el corazón de todas las personas que te conocieron y seguro nunca te olvidaran. Solo resta decirte que cuidare de Rosita y que siempre vivirás en nuestros corazones. Te amo mi Hernandito.

A todos los profesores, compañeros y personas que hicieron parte de mi formación académica. A mis tutores Dr. Mauricio Carrillo y Dr. Nicolas Rodríguez que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación, al Dr. Fernando Peña por su asesoría y recomendaciones.

## **TABLA DE CONTENIDO**

1. INTRODUCCIÓN .....	15
2. MARCO DE REFERENCIA O MARCO TEORICO .....	17
2.1. MECANISMO DE ACCIÓN.....	18
2.2. TIEMPO DE USO DE CORTICOIDE.....	19
2.3. USO GESTACIONAL.....	20
2.4. ELECCIÓN DEL MEDICAMENTO, DOSIFICACIÓN EFECTOS SECUNDARIOS.....	22
2.4.1. BETAMETASONA O DEXAMETASONA.....	22
2.4.2. ALTERNATIVAS .....	23
2.5. DOSIFICACIÓN Y FARMACOLOGÍA .....	23
BETAMETASONA:.....	24
DEXAMETASONA: .....	24
2.6. REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN NO ESTÁNDAR: .....	25
2.7. EFECTOS SECUNDARIOS MATERNOS: .....	25
2.8. EFECTOS SECUNDARIOS FETALES .....	26
2.8.1. FRECUENCIA CARDÍACA FETAL Y PARÁMETROS BIOFÍSICOS: .....	26
2.8.2. ESTUDIOS DE FLUJO DOPPLER: .....	27
2.9. CANDIDATAS A USO DE CORTICOIDES SEGÚN EDAD GESTACIONAL.....	28
2.9.1. 34.0 O MÁS SEMANAS:.....	28
2.9.2. PARA LAS PACIENTES PROGRAMADAS DENTRO DE LOS SIETE DÍAS PARA UN PARTO POR CESÁREA A LAS $\geq$ 34 SEMANAS:.....	28
2.9.3. PARA PACIENTES EN LAS QUE SE ESPERA UN PARTO VAGINAL A LAS 34.0 A 34.6 SEMANAS: .....	29
2.9.4. PARA PACIENTES DE 34.0 A 36.6 SEMANAS:.....	29
2.10. RECOMENDACIONES DE ORGANIZACIONES NACIONALES SELECCIONADAS.....	30
2.11. RESUMEN Y RECOMENDACIONES.....	31
2.11.1 EFECTOS SOBRE EL RESULTADO DEL RECIÉN NACIDO:.....	31
2.12.1. ENFOQUE DEL TRATAMIENTO A LAS 23.0 A 33.6 SEMANAS DE GESTACIÓN:....	32
2.12.2. EFECTO TERAPÉUTICO LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO: .....	32

2.12.3. UMBRAL INFERIOR DE EDAD GESTACIONAL PARA LA ADMINISTRACIÓN:.....	32
2.12.4. ENFOQUE DEL TRATAMIENTO A LAS $\geq 34.0$ SEMANAS DE GESTACIÓN: .....	33
2.12.5. PARTO POR CESÁREA PROGRAMADO A LAS $\geq 37$ SEMANAS: .....	33
2.12.6. PARTO POR CESÁREA PLANIFICADO A LAS 34.0 A 36.6 SEMANAS: .....	33
2.12.7. PARTO VAGINAL A LAS 34.0 A 36.6 SEMANAS.....	34
PARTO VAGINAL INMINENTE INCIERTO: .....	34
PROBABILIDAD DE PARTO VAGINAL INMINENTE:.....	34
2.12.8 USO DE CICLOS REPETIDOS (SEGUNDA DOSIS) EN PACIENTES QUE NO TUVIERON PARTO DESPUÉS DEL PRIMER CICLO: .....	34
2.13. EVIDENCIA DE DAÑOS POTENCIALES.....	35
2.13.1. DAÑOS A CORTO PLAZO: .....	35
2.13.2. DAÑOS A LARGO PLAZO: .....	37
2.13.3. RESULTADOS NEUROLÓGICOS: .....	38
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	40
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	42
5. JUSTIFICACIÓN .....	43
6. ESTADO DEL ARTE.....	45
7. OBJETIVOS .....	48
7.1. OBJETIVO GENERAL.....	48
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
8. HIPÓTESIS.....	49
9. PROPÓSITO.....	50
10. ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	52
10.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	52
COHORTE EXPUESTA: .....	52
COHORTE NO EXPUESTA: .....	52
10.2 POBLACIÓN Y MUESTREO .....	52
CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL: .....	52
10.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	54
10.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	54
10.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	54
10.4. FUENTES DE INFORMACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	54
10.4.1 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	54
10.4.2 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PROCESAMIENTO .....	55

10.5. CONTROL DE SESGOS Y ERRORES:.....	65
11. ASPECTOS ESTADÍSTICOS Y PLAN DE ANÁLISIS.....	65
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	66
13. CRONOGRAMA.....	68
14. PRESUPUESTO .....	69
15. ORGANIGRAMA .....	70
16. RESULTADOS.....	71
16.1. CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES CON GESTACIONES ÚNICAS .....	72
16.2. DESENLACES DEL RECIÉN NACIDO EN GESTACIONES ÚNICAS.....	78
16.3. CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES CON GESTACIONES MÚLTIPLES .....	78
16.4. DESENLACES DEL RECIÉN NACIDO EN GESTACIONES MULTIPLES.....	83
17. DISCUSIÓN .....	84
18. CONCLUSIONES .....	88
19. BIBLIOGRAFÍA .....	92

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Matriz de Variables.....	56
<b>Tabla 2.</b> Cronograma.....	68
<b>Tabla 3.</b> Presupuesto .....	69
<b>Tabla 4.</b> Distribución de participantes .....	71
<b>Tabla 5.</b> Características generales de participantes con gestaciones únicas. ....	72
<b>Tabla 6.</b> Características de parto y del recién nacido en gestaciones únicas .....	74
<b>Tabla 7.</b> Desenlaces neonatales en participantes en embarazos únicos .....	76
<b>Tabla 8.</b> Desenlaces neonatales en participantes en embarazos únicos de acuerdo con el número de dosis de corticoide aplicadas.....	77
<b>Tabla 9.</b> Características generales de participantes con gestaciones múltiples.....	78
<b>Tabla 10.</b> Características de parto y del recién nacido en gestaciones múltiples.....	80
<b>Tabla 11.</b> Desenlaces neonatales en participantes con gestaciones múltiples. ....	81
<b>Tabla 12.</b> Desenlaces neonatales en participantes en embarazos gemelares de acuerdo con el número de dosis de corticoides aplicadas. ....	82

**LISTA DE FIGURAS**

**Ilustración 1. Tamaño de Muestra (72)..... 53**

### **LISTA DE SIGLAS**

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACOG	Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras
BPN	Bajo peso al nacer
BPEG	Bajo peso para la edad gestacional
CPN	Controles prenatales
CC	Centímetro cubico
FPEG	Feto pequeño para la edad gestacional
IMC	Índice de masa corporal
IC	Intervalo de confianza
MmHg	Mililitros de mercurio
ML	Mililitros
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial De La Salud
RCIU	Restricción de crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido
RPM	Ruptura prematura de membranas
SAP	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

### **RESUMEN:**

Objetivo: Determinar asociaciones entre la administración prenatal de corticosteroides en embarazos pretérmino tardíos que presentaron hipoglucemia neonatal. Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó mujeres embarazadas con parto prematuro tardío dentro del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, 2019-2022. La exposición de interés fue la administración corticosteroides dosis de betametasona durante el embarazo entre las semanas 34 0/7 y 36 6/7 en gestaciones únicas y gemelares. Nuestro resultado primario fue hipoglucemia neonatal. Se realizó un análisis descriptivo basado en promedios y porcentajes. Se utilizó regresión logística multivariable para estimar la asociación entre la exposición a corticosteroides y hipoglucemia neonatal. Para minimizar la posible confusión derivada de diferentes tratamientos, estratificamos la población de estudio por gestaciones únicas y gemelares, dosis de corticosteroides, resultados maternos y resultados neonatales. El análisis estadístico se realizó considerando Odds Ratio (OR), intervalos de confianza y valores de p, buscando asociaciones significativas.

Resultados: 6.017 partos de los cuales 528 (8,7%) fueron prematuros tardíos (378 (71,59%) embarazos únicos y 150 (28,51%) gemelares. 330 madres recibieron corticoides de las cuales 260 (78,78%) fueron embarazos únicos y 70 (21,28%) fueron embarazos gemelares. No hubo diferencias estadísticas entre todos los fetos prematuros tardíos que recibieron corticosteroides y aquellos que no recibieron y desarrollaron hipoglucemia neonatal (OR=1,09, IC 95% [0,71-1,67], p=0,699), no hay relación entre corticosteroides e hipoglucemia neonatal cuando ajustamos por tipo de embarazo, feto único (OR= 0,78, IC 95% [0,43-1,43], p=0,428) o gemelar (OR=1,12, IC 95% [0,56-2,25], p=0,742) No hubo asociación cuando ajustamos por número de dosis de corticosteroides, ciclo completo o ciclo parcial (OR=0,96, IC 95% [0,62-1,48], p=0,860). No hubo relación estadísticamente significativa entre corticosteroides y hipoglucemia neonatal ajustado por condiciones clínicas maternas y neonatales como preeclampsia,

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, restricción del crecimiento fetal, oligoamnios, sepsis neonatal, policitemia, ictericia y síndrome de dificultad respiratoria.

Conclusión: La exposición a la corteza prenatal a esteroides en bebés únicos y gemelos durante el período prematuro tardío en la población no se asoció con mayores probabilidades de hipoglucemia, varias condiciones clínicas maternas y neonatales no cambian la relación estadística significativa entre corticosteroides y hipoglucemia neonatal.

Palabras clave:

Corticosteroides prenatales, Complicaciones del embarazo, Enfermedades fetales.

**ABSTRACT:**

**Objective:** To determine associations between antenatal corticosteroids administration in late preterm fetuses with presence of hypoglycemia neonatal. Retrospective cohort study that included pregnant women with late preterm deliveries within the Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, 2019–2022. The exposure of interest was corticosteroids administration of betamethasone during pregnancy between 34 0/7 and 36 6/7 weeks in singleton and twins gestations. Our primary outcome was NH. A descriptive analysis was carried out based on averages and percentages. Multivariable logistic regression was used to estimate the association between corticosteroids exposure and hypoglycemia neonatal. In order to minimize the potential confounding from different management, we stratified the study population by singleton and twins gestations, corticosteroids dose, maternal outcomes, and neonatal outcomes. Statistical analysis was performed considering Odds Ratio (OR), confidence intervals and p values, searching significant associations.

**Results:** 6017 deliveries in which 528 (8.7%) were late preterm (378 (71.59%) singleton and 150 (28.51%) twins pregnancies. 330 mothers received corticosteroids of which 260 (78.78%) were singleton and 70 (21.28%) were twins pregnancies. There were no statistical differences between all late preterm fetuses who received corticosteroids and those who did not received and developed neonatal hypoglycemia (OR=1.09, 95% CI [0.71-1.67],  $p=0.699$ ), no significant statistically relationship between AC and neonatal hypoglycemia when we adjusted by type of pregnancy, singleton (OR= 0.78, 95%CI [0.43-1.43],  $p=0.428$ ), or twins (OR=1.12, 95% CI [0.56-2.25],  $p=0.742$ ). There were no association when we adjusted by number of corticosteroids dose, full course or partial course (OR=0.96, 95%CI [0.62-1.48],  $p=0.860$ ). were no significant statistically relationship between corticosteroids and hypoglycemia neonatal adjusted by maternal and neonatal clinical conditions such as preeclampsia,

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

premature rupture of membranes, gestational diabetes, fetal growth restriction, oligoamnios, neonatal sepsis, polycythemia, jaundice, and respiratory distress syndrome. Conclusion Exposure to antenatal corticosteroids in singletons and twins during late preterm period is not associated with increased odds of hypoglycemia. In our population, several maternal and neonatal clinical conditions do not change the significant statistical relationship between corticosteroids and hypoglycemia neonatal.

Key words:

Antenatal corticosteroids, Pregnancy complications, Fetal diseases.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El nacimiento prematuro tardío se define como el parto entre las 34 semanas 0 días y las 36 semanas 6 días de gestación, representa el 70 % de todos los nacimientos prematuros (1). Los recién nacidos prematuros tardíos corren el riesgo de sufrir, incluido el síndrome de dificultad respiratoria. Aunque el uso de corticosteroides prenatales antes de las 34 semanas de gestación es una práctica estándar para mujeres con alto riesgo de parto en los próximos 7 días (2).

Los gemelos y los bebés únicos pueden tener diferencias biológicas y farmacocinéticas. La hipoglucemia neonatal también se ha relacionado con retrasos en el desarrollo, pero la relación no es concluyente (3). Dado que aproximadamente el 70 % de los nacimientos prematuros ocurren entre las 34 y las 36 semanas de gestación, lo que representa el 7,5 % de todos los nacimientos, la implementación de uso de corticoides prenatales, tiene consecuencias potencialmente de gran alcance con beneficios inciertos a largo plazo. No está claro si la administración de corticoides en gestaciones gemelares confiere los mismos beneficios de reducción de la morbilidad respiratoria, así como los efectos de la hipoglucemia que se observan en embarazos únicos (4).

Más de dos docenas de ensayos aleatorizados han confirmado que un curso de terapia prenatal con corticosteroides administrado a mujeres con riesgo de parto prematuro, antes de las 34 semanas, redujo la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria, junto la mortalidad neonatal. También mejora la estabilidad circulatoria en los recién nacidos prematuros, lo que da lugar a tasas más bajas de hemorragia intraventricular, isquemia miocárdica, insuficiencia renal, sepsis y enterocolitis necrosante en comparación con los recién nacidos prematuros no expuestos (2). Todo lo anterior nos plantea un interrogante sobre su utilidad entre 34.0 y 36.6 semanas de gestación.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Además algunas publicaciones muestran que el administrar corticoides entre las semanas 34.0 a 36.6 de gestación tiene el primer riesgo de hipoglicemia neonatal (5) por lo que recomiendan el uso cauteloso de esta terapia (6). los neonatos prematuros tardíos son un grupo de pacientes que tiene mayor riesgo de sufrir resultados adversos comparados con los neonatos mayores a 37 semanas (7), hay reportes adversos de la terapia con corticoides por encima de la semana 34 de gestación. Sin embargo, no es claro el efecto negativo del uso de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro tardío, o si disminuye los riesgos de morbilidad neonatal.

El presente estudio realiza una comparación entre las gestantes con amenaza de parto pretérmino, en embarazos gemelares y únicos, que recibieron corticoides antenatales y las que no los recibieron; El propósito es hacer un estudio de cohorte retrospectivo en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia, evaluando el uso de corticoides antenatales en embarazos pretérmino tardíos para conocer su desempeño en la población seleccionada analizando resultados obtenidos después de su uso. De Igual manera identificando los beneficios de usar corticoides, con el fin de documentar los desenlaces perinatales, sobre las complicaciones respiratorias neonatales y la hipoglucemia.

## **2. MARCO DE REFERENCIA O MARCO TEORICO**

El uso de corticoides en embarazos pretérmino entre semana 24,0 a 33,6 ha sido una conducta aceptada para estimular la maduración pulmonar, mejorando el pronóstico de los neonatos y disminuir el riesgo de patologías dadas por prematuridad (7) (8).

Diferentes autores desde 1994, concluyeron que había pruebas sólidas de que los glucocorticoides reducen los resultados neonatales adversos, incluida la muerte, el síndrome de dificultad respiratoria y otras complicaciones, cuando se administran a mujeres que tendrán parto antes de las 34 semanas de gestación. La recomendación no se extendió a las mujeres en riesgo de parto pretérmino después de las 34 semanas debido tanto a la falta de datos como a la creencia de que en un umbral de 34 a 35 semanas de gestación casi todos los neonatos presentan menor morbilidad y mortalidad perinatal (9) (8). Sin embargo, ahora está claro que los fetos que nacen durante el período prematuro tardío (34 semanas 0 días a 36 semanas 6 días) aún tienen complicaciones neonatales e infantiles que los recién nacidos que nacen a término (37 semanas o más tarde) (7).

Actualmente el 8% de todos los partos ocurren en el período prematuro tardío (9). Por lo tanto, los posibles efectos económicos y de salud pública de la disminución de la tasa de complicaciones asociadas con la prematuridad tardía por la administración de glucocorticoides prenatales son considerables.

Ensayos de uso de corticoides en cesáreas electiva en embarazos a término, demostraron tasas más bajas de ingreso a unidad neonatal debido a complicaciones respiratorias, con un riesgo relativo de 0,46 en comparación con los controles (7).

Algunos estudios informaron que los corticosteroides prenatales también mejoraron los resultados neonatales en partos prematuros de gemelos antes de las 34 semanas. Con base en estas evidencias y la efectividad de los corticosteroides en el embarazo prematuro único, el ACOG recomienda que también se use un curso de corticosteroides prenatales en mujeres con embarazos múltiples que corren el riesgo de parto prematuro temprano (antes de las 33 6/7 semanas de gestación). Por el contrario, hay escasez de información sobre la eficacia de los corticosteroides prenatales en el parto prematuro tardío de gemelos y las pautas no están establecidas en esta población (10).

## **2.1. MECANISMO DE ACCIÓN**

Uso de corticoides acelera el desarrollo de neumocitos tipo 1 y tipo 2, lo que lleva a cambios estructurales y bioquímicos que mejoran tanto la mecánica pulmonar como el intercambio de gases (p. ej., producción de surfactante) (9).

Otros efectos incluyen la inducción de los receptores beta pulmonares, que desempeñan un papel en la liberación de surfactante y la absorción del líquido alveolar cuando se estimulan (8); inducción de enzimas antioxidantes pulmonares fetales (11); y regulación positiva de genes para mediadores de sodio epitelial pulmonar y absorción de líquido, que son importantes para la absorción posnatal de líquido pulmonar (12). Sin embargo, para que ocurran estos cambios, los pulmones deben haber alcanzado una etapa de desarrollo que responda biológicamente a los corticosteroides.

Mecanismo de acción del corticoide mejora la función pulmonar neonatal al mejorar los cambios de maduración en la arquitectura pulmonar y al inducir las enzimas pulmonares involucradas en la función respiratoria (9) (12).

## **2.2. TIEMPO DE USO DE CORTICOIDE**

Idealmente, el uso de corticoides de modo que se logre la máxima eficacia antes del parto, y esta ventana es de dos a siete días después de la administración de la primera dosis (13). La eficacia es incompleta <24 horas desde la administración de la primera dosis y parece disminuir después de siete días. Los datos de observación sugieren que los beneficios neonatales comienzan a acumularse a las pocas horas de la administración de corticoides (14), (11). Los fetos que recibieron una dosis betametasona en el útero, pero dieron a luz antes de que se administrara la segunda dosis, tuvieron mejores resultados que los bebés que no recibieron ningún corticoide (15), (16). Los datos de laboratorio también respaldan un efecto fisiológico temprano tan pronto como 6 horas después de la primera inyección (17), (18). En modelos de cultivo celular, la estimulación bioquímica de la producción de surfactante se limitó a siete u ocho días (16).

Sin embargo, predecir cuándo una paciente está entre dos y siete días antes del parto suele ser muy impreciso. Algunos ejemplos de embarazos con una alta probabilidad de parto inminente incluyen pacientes que presentan signos de trabajo de parto prematuro espontáneo con cambio cervical  $\geq 3$  cm, pacientes que presentan ruptura prematura de membranas espontánea antes del trabajo de parto o pacientes con una complicación del embarazo (p. ej., preeclampsia con características graves, placenta previa sangrante) que justifican un parto planificado (p. ej., inducción, cesárea) dentro de las 48 horas para mejorar los resultados maternos y/o neonatales. La administración de corticoides en embarazos pretérmino dará como resultado un tratamiento excesivo y sus consecuencias: un metaanálisis informó que el 53 % de las pacientes con amenaza de trabajo de parto prematuro no dieron a luz siete días después del diagnóstico y el 40 % lo hicieron a término (16).

### **2.3. USO GESTACIONAL**

La administración de corticosteroides antes del parto pretérmino anticipado es una de las más importantes terapias prenatales usadas para mejorar los resultados de los recién nacidos. Se recomienda un curso único de corticosteroides para mujeres embarazadas entre 24 0/7 semanas y 33 6/7 semanas de gestación que corren riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días, incluidas aquellas con ruptura de membranas y gestaciones múltiples (7).

El uso de corticoides también es considerado para mujeres embarazadas a partir de las 23 0/7 semanas de gestación que están en riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días, según la decisión de la familia con respecto a la reanimación, independientemente del estado de ruptura de la membrana y del número de fetos (9).

Múltiples publicaciones en las últimas dos décadas reportan que el uso de corticoides antenatales se puede considerar en mujeres embarazadas entre 34 0/7 semanas y 36 6/7 semanas de gestación que corren el riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días y que no han recibido un curso previo de corticosteroides prenatales (19).

Se recomienda un ciclo único de betametasona para mujeres embarazadas entre 34 0/7 semanas y 36 6/7 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días, y que no hayan recibido un ciclo previo de corticosteroides prenatales. y cuyo curso anterior de corticosteroides prenatales se administró hace más de 14 días. Los corticosteroides de rescate podrían administrarse tan pronto como 7 días después de la dosis anterior, si así lo indica el escenario clínico. Se debe respaldar la vigilancia continua de los resultados a largo plazo después de la exposición a corticosteroides en el útero (20). La recomendación actual de uso de corticoides antenatales después de la semana 34 es considerada como

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

un mejoramiento en la calidad de atención perinatal que optimiza los resultados en salud del recién nacido.

La administración de corticosteroides prenatales se ha adoptado ampliamente como el estándar de atención en el manejo de embarazos con riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación, con el objetivo principal de reducir la morbilidad neonatal. Sin embargo, los riesgos a largo plazo asociados con el uso de corticosteroides prenatales siguen siendo inciertos. El propósito de esta consulta es revisar la literatura actual sobre los beneficios y riesgos del uso de corticosteroides prenatales en el período prematuro tardío y brindar recomendaciones basadas en la evidencia disponible (21).

Las recomendaciones de la Society for Maternal-Fetal Medicine son las siguientes:

1. Recomendaron ofrecer un curso único de corticosteroides prenatales (Dosis de 12 mg de betametasona intramuscular con 24 horas de diferencia) a pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del Prenatal Late Prueba de esteroides prematuros, es decir, aquellas con un embarazo único entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas de gestación que tienen un alto riesgo de parto prematuro dentro de los próximos 7 días y antes de las 37 semanas de gestación (22).
2. Se sugiere considerar el uso de corticosteroides prenatales en poblaciones selectas no incluidas en el ensayo original de esteroides prenatales tardíos, como pacientes con gestaciones múltiples reducidas a una gestación única en o después de las 14 0/7 semanas de gestación, pacientes con anomalías fetales, o aquellos que se espera que den a luz en <12 horas (15).
3. No se recomiendan el uso de corticosteroides prenatales para la madurez pulmonar fetal en pacientes embarazadas con baja probabilidad de parto antes de las 37 semanas de gestación. Desaconsejaron el uso de corticosteroides prematuros tardíos en pacientes embarazadas con

diabetes mellitus pregestacional, dado el riesgo de empeoramiento de la hipoglucemia neonatal (15).

4. Recomendaron que las pacientes con riesgo de parto prematuro tardío reciban un asesoramiento exhaustivo sobre los posibles riesgos y beneficios de la administración de corticosteroides prenatales y que se les informe que los riesgos a largo plazo siguen siendo inciertos (23).
5. El nacimiento prematuro (definido como el nacimiento entre las semanas 20 0/7 y 36 6/7 de gestación) es un importante problema de salud pública en los Estados Unidos, con 1 de cada 10 bebés que nacen antes del término (23). Se ha demostrado que los corticosteroides prenatales reducen sustancialmente los riesgos de complicaciones neonatales adversas, incluida la muerte, el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la sepsis, cuando se administran a mujeres embarazadas con una alta probabilidad de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación (20).

Un ensayo controlado aleatorio de 2009 realizado por Garite introdujo el concepto de la administración de un único curso de rescate de corticosteroides prenatales antes de las 34 semanas de gestación. Es importante destacar que aproximadamente las tres cuartas partes de todos los nacimientos prematuros ocurren en el período prematuro tardío (34 0/7 a 36 6/7 semanas de gestación) (24). Dadas las implicaciones potenciales del uso excesivo de corticosteroides prenatales, los investigadores continúan investigando las posibles asociaciones entre los corticosteroides prenatales y los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo en los niños expuestos.

## **2.4. ELECCIÓN DEL MEDICAMENTO, DOSIFICACIÓN EFECTOS SECUNDARIOS**

### **2.4.1. BETAMETASONA O DEXAMETASONA**

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Se acepta la administración de betametasona o dexametasona por vía parenteral; ambos fármacos fueron efectivos para acelerar la madurez fetal en ensayos aleatorizados (7) (25). Estos esteroides son preferibles a otros esteroides porque son metabolizados menos extensamente por la enzima placentaria 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, por lo que tienen un impacto fetal máximo. Cuando ambos fármacos están disponibles, algunos de los colaboradores de este tema prefieren la betametasona porque, en ensayos aleatorios en los que se comparó cada fármaco con un placebo, la betametasona mostró una clara reducción de la hemorragia intraventricular ([RR] 0,48; IC del 95 %: 0,34). -0,68), mientras que los intervalos de confianza fueron amplios para la dexametasona (RR 0,78, IC del 95 %: 0,54-1,13), pero no se realizaron comparaciones directas de los fármacos y la prueba de diferencias de subgrupos en el metaanálisis no sugirió una diferencia en el efecto en hemorragia interventricular entre diferentes tipos de SCA (7).

#### **2.4.2. ALTERNATIVAS**

La hidrocortisona se metaboliza ampliamente por las enzimas placentarias, por lo que relativamente poco fármaco activo pasa al compartimento fetal; por lo tanto, es posible que no se produzcan efectos fetales beneficiosos. Sin embargo, si tanto la betametasona como la dexametasona no están disponibles debido a la escasez de medicamentos, se ha propuesto hidrocortisona de 500 mg por vía intravenosa cada 12 horas en cuatro dosis como último recurso (26). En mujeres que recibieron hidrocortisona en dosis altas para el tratamiento de un trastorno médico, se recomienda un curso estándar de betametasona o dexametasona, cuando esté indicado para la maduración pulmonar fetal (27).

#### **2.5. DOSIFICACIÓN Y FARMACOLOGÍA**

Un curso de terapia consiste en lo siguiente:

**Betametasona:** dos dosis de 12 mg por vía intramuscular con 24 horas de diferencia. Un mililitro de la suspensión de betametasona comúnmente utilizada en la práctica clínica es una combinación de 3 mg de fosfato sódico de betametasona y 3 mg de acetato de betametasona. El fosfato sódico de betametasona es soluble, por lo que se absorbe rápidamente, mientras que el acetato de betametasona es solo ligeramente soluble y, por lo tanto, proporciona una actividad sostenida. La vida media biológica es de 35 a 54 horas (14). El inicio y la duración de la acción se ven afectados por la vascularización en el lugar de la inyección. Las concentraciones de drogas en la sangre del cordón umbilical son aproximadamente el 20 por ciento de los niveles maternos una hora después de la inyección materna (28).

**Dexametasona:** cuatro dosis de 6 mg por vía intramuscular con 12 horas de diferencia. La dexametasona tiene un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta que la betamesona; por lo tanto, el intervalo de dosificación es más corto y se requieren más dosis. Se debe evitar el uso dexametasona oral, excepto en el contexto de un ensayo aleatorizado o la falta de disponibilidad de la terapia parenteral con corticoides, ya que se ha asociado con un mayor riesgo de algunos resultados adversos (17), (29).

No se han realizado estudios de dosificación óptima. A las dosis anteriores, se ocupan del 75 al 80 por ciento de los receptores de corticosteroides disponibles, lo que debería proporcionar una inducción casi máxima de la respuesta mediada por el receptor de corticosteroides en los tejidos diana fetales (28). Estas dosis dan como resultado niveles de glucocorticoides en la sangre del cordón umbilical en el rango observado con el estrés fisiológico en el recién nacido prematuro.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

No hay pruebas convincentes de que los efectos beneficiosos para el feto de las dosis estándar de ACS se reduzcan significativamente en mujeres con sobrepeso u obesas (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), pero se necesitan más estudios (30). En un ensayo aleatorizado, los niveles de betametasona en la madre y en la sangre del cordón umbilical fueron similares para las mujeres obesas (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y no obesas; sin embargo, este ensayo no evaluó los resultados clínicos (2).

**2.6. REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN NO ESTÁNDAR:**

No existe evidencia convincente de la seguridad y eficacia de aumentar la dosis de corticoides (29), la dosificación basada en el peso materno, acelerar el intervalo entre dosis (31)(32), o usar una vía de administración intravenosa u oral (18).

**2.7. EFECTOS SECUNDARIOS MATERNOS:**

la mayoría de las mujeres embarazadas toleran un solo curso de corticoides sin dificultad. En una revisión sistemática de ensayos aleatorios de 2020, el tratamiento probablemente no aumentó el riesgo de corioamnionitis o endometritis (7). Los informes de casos han descrito edema pulmonar, principalmente asociado con el tratamiento combinado con tocolíticos, especialmente en el contexto de corioamnionitis, sobrecarga de líquidos o gestación múltiple (29), (33). La betametasona y la dexametasona tienen una actividad mineralocorticoide baja en comparación con otros corticosteroides; por lo tanto, la hipertensión no es una contraindicación para el tratamiento (34).

La hiperglucemia transitoria ocurre en muchas mujeres; el efecto esteroide comienza aproximadamente 12 horas después de la primera dosis y puede durar cinco días. La detección de diabetes gestacional, si está indicada, debe realizarse antes de la administración de corticoides o al menos cinco días después de la primera dosis (35). En las mujeres con diabetes, la hiperglucemia puede ser grave si no se controla y trata de cerca.

El recuento total de leucocitos aumenta aproximadamente un 30 % dentro de las 24 horas posteriores a la inyección del medicamento y el recuento de linfocitos disminuye significativamente (35), (36). Estos cambios vuelven a la línea de base dentro de los tres días, pero pueden complicar el diagnóstico de infección.

La actividad uterina puede aumentar ligeramente después de la administración de betametasona, particularmente en gestaciones múltiples y especialmente con el aumento de la duración del embarazo (37), (38). El mecanismo no se conoce.

## **2.8. EFECTOS SECUNDARIOS FETALES**

### **2.8.1. Frecuencia cardíaca fetal y parámetros biofísicos:**

El corticoide puede estar asociado con aumento de frecuencia fetal transitoria y cambios de comportamiento que normalmente vuelven a la línea de base entre cuatro y siete días después del tratamiento (38)(39). Debido a que los esteroides generalmente se administran en situaciones obstétricas de alto riesgo donde la probabilidad de una prueba prenatal real positiva y poco tranquilizadora es más probable, cualquier cambio en las pruebas fetales debe evaluarse de acuerdo con el mejor juicio del médico.

El hallazgo más consistente de frecuencia fetal es una disminución en la variabilidad en los días 2 y 3 después de la administración, lo que por sí solo no es una indicación para el parto (37) (40). La respiración fetal y los movimientos corporales reducidos pueden dar como resultado una

puntuación de perfil biofísico más baja o una prueba sin estrés no reactiva (30)(31); sin embargo, la disminución del movimiento fetal no es un hallazgo constante (41).

La frecuencia cardíaca fetal y los cambios de comportamiento pueden reflejar una respuesta fisiológica directa del cerebro al corticoide, o pueden ser un resultado indirecto de un aumento transitorio de la resistencia vascular fetal y la presión arterial, lo que se ha demostrado en algunos estudios con animales (42) (32).

### **2.8.2. Estudios de flujo Doppler:**

se ha descrito una mejora transitoria en el flujo diastólico final de la arteria umbilical después de la administración de corticoide en el 63 al 71 por ciento de los pacientes que participaron en tres estudios (43)(44). La mejoría comenzó aproximadamente ocho horas después de la primera dosis del medicamento y duró una mediana de tres días (rango de 1 a 10 días). Sin embargo, otros estudios no han observado efectos sobre los patrones de forma de onda de la velocidad del flujo sanguíneo fetal en la arteria umbilical, la arteria cerebral media o el conducto venoso (45)(30).

Los fetos prematuros con restricción de crecimiento grave de aparición temprana y flujo Doppler ausente o invertido no tienen una respuesta cardiovascular constante al administrar corticoide sistémico. Algunos exhiben una mejora transitoria de flujo Doppler mientras que otros no. El último grupo parece estar en mayor riesgo de acidosis severa o muerte. Debido a que estas observaciones se basaron en un pequeño número de eventos en dos estudios, deben confirmarse antes de considerar un cambio en el manejo de este subgrupo de fetos (44) (33). Doppler anormales

del cordón umbilical o el temor de empeorar los Doppler no deben impedir la administración de esteroides en embarazos con restricción del crecimiento.

## **2.9. CANDIDATAS A USO DE CORTICOIDES SEGÚN EDAD GESTACIONAL**

### **2.9.1. 34.0 o más semanas:**

en contraste con los embarazos de 23.0 a 33.6 semanas, donde existe consenso sobre la administración de corticoides, el uso de corticoides a  $\geq 34.0$  semanas es controvertido dada la ausencia de un beneficio de supervivencia, menos absoluto beneficio respiratorio debido al menor riesgo de problemas respiratorios graves a esta edad gestacional y una mayor preocupación por el daño potencial a largo plazo (40).

El beneficio a corto plazo de mantener al recién nacido fuera de la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a la taquipnea transitoria del recién nacido, que es un problema transitorio y tratable, pueda verse superado por el riesgo potencial de efectos adversos a largo plazo. resultados neuropsiquiátricos a largo plazo. Por lo tanto:

### **2.9.2. Para las pacientes programadas dentro de los siete días para un parto por cesárea a las $\geq 34$ semanas:**

La opinión de uso de corticoides se restringe mejor a los participantes inscritos en ensayos aleatorios potenciados y financiados para evaluar los resultados a corto y largo plazo, en particular los resultados neuropsiquiátricos. Sin embargo, se discute con los pacientes los datos disponibles son limitados con respecto a los beneficios inciertos descritos en un metaanálisis de la administración de corticoide 48 horas antes de la cesárea planificada a las  $\geq 37$  semanas de gestación y los beneficios en el ensayo de esteroides prematuros prenatales tardíos de la administración de corticoides a las 34.0 a 36.5 semanas de

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

gestación en pacientes con alto riesgo de parto prematuro tardío. También se presentan los daños potenciales de los esteroides prematuros tardíos, en particular los efectos neuropsiquiátricos a largo plazo (46). Estos datos se revisan por separado a continuación.

Después de esta discusión, algunas pacientes pueden optar por recibir corticoides antes de la cesárea programada como parte de la toma de decisiones compartida.

**2.9.3. Para pacientes en las que se espera un parto vaginal a las 34.0 a 34.6 semanas:**

**Dentro de los siete días** (p. ej., inducción planificada, trabajo de parto prematuro con cambio cervical sustancial, ruptura de membranas antes del trabajo de parto prematuro), sugiriendo no administrar corticoides como problemas respiratorios neonatales. descritos en el ensayo ALPS son menos frecuentes después del trabajo de parto y el parto vaginal que después de una cesárea planificada (35), (36). Además, las tasas generales de síndrome de dificultad respiratoria y ventilación mecánica no se redujeron, es preocupante el posible riesgo a largo plazo de daño a la relación de beneficios a corto plazo. Sin embargo, se discutieron con los pacientes los datos disponibles con respecto a los beneficios descritos en el ensayo ALPS y los daños potenciales, en particular los efectos neuropsiquiátricos a largo plazo, que se revisan por separado a continuación. Después de esta discusión, algunos pacientes pueden optar por recibir un ciclo de esteroides como parte de la toma de decisiones compartida.

**2.9.4. Para pacientes de 34.0 a 36.6 semanas:**

En las que solo existe un bajo riesgo de parto dentro de los siete días (p. ej., amenaza de trabajo de parto prematuro sin cambios cervicales o con cambios mínimos), se cree que no se debe administrar un ciclo de corticoide porque no existe la posibilidad de daño a largo plazo sin ningún beneficio si la paciente no tiene un parto prematuro. Es importante destacar que una gran proporción de pacientes con amenaza de

trabajo de parto prematuro (hasta el 84 % en algunos estudios) (16). Si no se presenta nacimiento dentro de los siete días, cuando es más probable que ocurran los efectos favorables de la administración de esteroides.

## **2.10. RECOMENDACIONES DE ORGANIZACIONES NACIONALES SELECCIONADAS**

Basado en la evidencia de beneficio a las 34.0 a 36.6 semanas son discutidas a continuación:

La **Society for Maternal-Fetal Medicine** recomienda un ciclo de corticoide para mujeres de **34.0 a 36.6 semanas de gestación** con alto riesgo de parto prematuro dentro de los siete días, con las siguientes advertencias (22):

- Para las mujeres con síntomas de trabajo de parto prematuro, la dilatación cervical debe ser  $\geq 3$  cm o el borramiento  $\geq 75$  por ciento antes del tratamiento, y la tocólisis no debe usarse para retrasar el parto para completar el ciclo de esteroides (22).
- Para las mujeres con posibles indicaciones médicas/obstétricas para un parto prematuro, no se debe administrar corticoide hasta que se haya elaborado un plan definitivo para el parto (22).
- Las mujeres con gestaciones múltiples, aquellas que habían sido tratadas previamente con betametasona antes de las 34 semanas, aquellas con diabetes pregestacional y aquellas con cesáreas programadas a las  $\geq 37$  semanas de gestación fueron excluidas del ensayo ALPS; por lo tanto, la recomendación anterior no debe aplicarse a estas mujeres fuera de la investigación o la mejora de la calidad (22).

El **Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)** establece que se recomienda la administración de corticoides para mujeres con un embarazo único de **34.0 a 36.6 semanas de gestación** con riesgo inminente de parto prematuro dentro de los siete días, con las siguientes advertencias (47), (48).

- La administración de corticoide no debe administrarse a pacientes con corioamnionitis.

- La tocólisis no debe usarse para retrasar el parto en mujeres con síntomas de trabajo de parto prematuro para permitir la administración de corticoides. El parto prematuro indicado médicamente/obstétricamente no debe posponerse para la administración de corticoides.
- No se debe administrar si el paciente ya ha recibido un ciclo.
- Los recién nacidos deben ser monitoreados por hipoglucemia.

La guía del **Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés)** sobre trabajo de parto y nacimiento prematuros recomienda considerar uso de corticoides para mujeres entre **34.0 y 35.6 semanas de gestación** que se sospechan, diagnostican o tienen un trabajo de parto prematuro establecido; está teniendo un parto prematuro planificado; o tienen ruptura prematura de membranas antes del trabajo de parto (49).

- Otros han advertido contra la adopción universal de corticoides para embarazos con riesgo de parto prematuro a las 34.0 a 36.6 semanas de gestación porque no está claro si los beneficios a corto plazo (reducción de taquipnea transitoria del recién nacido) superan claramente los riesgos (hipoglucemia neonatal, incógnitas sobre el resultado del desarrollo neurológico a largo plazo y los riesgos metabólicos) (22). Como ejemplo, las Directrices europeas para el manejo del síndrome de diestres respiratorio recomiendan solo hasta las 34 semanas (50).

## **2.11. RESUMEN Y RECOMENDACIONES**

### **2.11.1 Efectos sobre el resultado del recién nacido:**

la terapia prenatal con corticosteroides reduce la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis y mortalidad neonatal en aproximadamente

un 50 por ciento. Estos efectos no están limitados por género o raza; la eficacia en gestaciones múltiples no está clara ya que los datos de alta calidad son escasos (51).

### **2.12.1. Enfoque del tratamiento a las 23.0 a 33.6 semanas de gestación:**

- Dados los beneficios de corticoide, recomendamos la administración de estos medicamentos a pacientes embarazadas que tienen entre 23.0 y 33.6 semanas de gestación y un mayor riesgo de parto prematuro dentro de los próximos uno a siete días. En la práctica médica, restringimos la administración del primer ciclo de corticoide a pacientes que tienen ruptura de membranas o que reciben tocólisis por trabajo de parto prematuro activo, o en quienes se anticipa el parto por indicaciones maternas o fetales dentro de los próximos siete días. La hospitalización prenatal no obliga necesariamente a un curso de corticoide (20). Este enfoque minimiza la necesidad de terapia de rescate (rescate, refuerzo) al tiempo que permite que la mayoría de las pacientes reciban un ciclo de corticoide antes del parto prematuro.
- Dosis: un curso de corticoide consiste en una suspensión de betametasona de 12 mg por vía intramuscular cada 24 horas en dos dosis o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona por vía intramuscular con 12 horas de diferencia (7).

### **2.12.2. Efecto terapéutico luego de la administración del medicamento:**

Los datos de observación sugieren que los beneficios neonatales comienzan a acumularse a las pocas horas de la administración de corticoide. La máxima eficacia parece ocurrir cuando el parto ocurre de dos a siete días después de la administración de la primera dosis de corticoide. La eficacia es incompleta <24 horas desde la administración y parece disminuir después de siete días (40).

### **2.12.3. Umbral inferior de edad gestacional para la administración:**

Consideramos aproximadamente 23.0 semanas de gestación como el límite inferior para la administración de corticoide, ya que solo unos pocos alvéolos primitivos están presentes por debajo de esta edad gestacional. La administración más temprana en la semana 22 es razonable si se planifica una intervención neonatal agresiva después de un asesoramiento exhaustivo sobre el límite de viabilidad (22).

#### **2.12.4. Enfoque del tratamiento a las $\geq 34.0$ semanas de gestación:**

En la práctica obstétrica contemporánea en los Estados Unidos, las pacientes que nacen entre las 34.0 y las 38.6 semanas de gestación por una indicación obstétrica ahora nacen sin amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal. El siguiente enfoque refleja nuestra preocupación de que el uso generalizado de corticoide en  $\geq 34.0$  semanas dará como resultado el tratamiento de muchos embarazos que no se beneficiarán o obtendrán solo un beneficio clínico modesto (evitar la admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales por problemas respiratorios leves transitorios) al tiempo que los expone a los peligros potenciales a largo plazo de la administración de esteroides, particularmente a los resultados adversos del desarrollo neurológico en la descendencia (20).

#### **2.12.5. Parto por cesárea programado a las $\geq 37$ semanas:**

Para las pacientes programadas para un parto por cesárea a las  $\geq 37$  semanas, sugerimos no administrar un curso de corticoide (52).

#### **2.12.6. Parto por cesárea planificado a las 34.0 a 36.6 semanas:**

Para las pacientes programadas dentro de los siete días para un parto por cesárea a las 34.0 a 36.6 semanas, sugerimos conversar con la paciente sobre la administración de un curso de corticoide antes de su entrega. Existe consenso en que los cursos repetidos de esteroides no están indicados a esta edad

gestacional. Para los pacientes que no han recibido un ciclo previo de esteroides, los datos sobre los beneficios potenciales y los daños a largo plazo de un ciclo inicial se analizan mediante un enfoque de toma de decisiones compartida, y algunos pacientes pueden optar por recibir un ciclo de esteroides antes de lo programado. parto por cesárea como parte de la toma de decisiones compartida (20), (52).

### **2.12.7. Parto vaginal a las 34.0 a 36.6 semanas**

#### **Parto vaginal inminente incierto:**

Para pacientes en las que el parto inminente a las 34.0 a 36.6 semanas es incierto (p. ej., amenaza de parto prematuro), recomendamos no administrar un ciclo de esteroides. Existe la posibilidad de daño a largo plazo sin ningún beneficio si la paciente no tiene un parto prematuro. Es importante destacar que una gran proporción de pacientes con amenaza de trabajo de parto prematuro no da a luz dentro de los siete días, cuando es más probable que ocurran los efectos de la administración de esteroides (21), (22).

#### **Probabilidad de parto vaginal inminente:**

Para pacientes en las que se espera un parto vaginal de 34.0 a 34.6 semanas dentro de los siete días (p. ej., inducción planificada, trabajo de parto prematuro con cambio cervical sustancial, ruptura de membranas antes del trabajo de parto prematuro), sugerimos no administrar corticoides antenatales ya que los problemas respiratorios neonatales descritos en el ensayo ALPS son menos comunes después del trabajo de parto y el parto vaginal que después de una cesárea planificada (47), (48).

### **2.12.8 Uso de ciclos repetidos (segunda dosis) en pacientes que no tuvieron parto después del primer ciclo:**

La ausencia de datos consistentes y a largo plazo impide hacer una recomendación fuerte sobre el número de ciclos que son seguros para el feto, el intervalo de tiempo apropiado entre cursos, la dosis óptima para cursos repetidos de terapia o las ramificaciones completas del enfoque de tratamiento de un solo curso. Dado el potencial de daño de los cursos repetidos de corticoide:

- Sugiriendo una dosis de terapia de rescate (rescate, refuerzo) solo si se estima clínicamente que la paciente tiene un alto riesgo de parto dentro de los próximos siete días, han transcurrido más de dos semanas desde el curso inicial de dosis de corticoide y la edad gestacional en la administración del curso inicial fue  $\leq 28$  semanas de gestación.
- También que los médicos que opten por administrar un tratamiento de rescate (rescate, refuerzo) usen una dosis de 12 mg de betametasona en lugar de dos y limiten el tratamiento a esta dosis adicional antes de las 34 semanas de gestación. Una dosis parece ser efectiva y puede minimizar las complicaciones relacionadas con el uso de esteroides; sin embargo, un curso de dos dosis también es razonable. No se recomienda más de una dosis o ciclo de rescate en un solo embarazo. Los pacientes deben ser informados de los posibles efectos adversos (53).

## **2.13. EVIDENCIA DE DAÑOS POTENCIALES**

### **2.13.1. Daños a corto plazo:**

El conjunto de pruebas sugiere que un ciclo único de corticoide no aumenta el riesgo de la mayoría de los resultados adversos para el feto o el recién nacido, como infección o peso al nacer pequeño para la edad gestacional (49), (50). Sin embargo, algunos estudios han observado una reducción de la secreción de cortisol basal e inducida por el estrés en estos recién nacidos (46) (54) y más recién nacidos pequeños para la edad gestacional entre los nacidos a término (51). Se observó un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal en dos ensayos aleatorizados de uso de corticoide entre las semanas 34.0 y 36.6 de gestación (22,8 frente a 14,2 %, riesgo relativo [RR] 1,61, IC del 95 % 1,16-2,12) (55).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

A diferencia de los ensayos en países de ingresos altos, el Ensayo de Corticosteroides Antenatales, un gran ensayo aleatorizado de estrategias para promover el uso de este tipo de medicamentos, en países de ingresos bajos y medios, informó el hallazgo inesperado de una mayor mortalidad neonatal en lactantes expuestos a esteroides (RR 1.12, 95% CI 1.02-1.23) (56). La sospecha de infección materna también fue mayor en el grupo de SCA (3 frente a 2 por ciento, razón de probabilidad 1,45, IC del 95 %: 1,33 a 1,58). El motivo del aumento de la mortalidad neonatal no estaba claro, pero puede haber estado relacionado con una tasa ligeramente más alta de infecciones neonatales graves en el grupo expuesto, en particular entre los recién nacidos con peso al nacer  $\geq$  percentil 25 (54). El sobretratamiento fue común: el 84 por ciento de los bebés expuestos dieron a luz a término, en parte debido a estimaciones inexactas tanto de la edad gestacional como de la probabilidad de un parto inminente. Estos hallazgos fueron preocupantes y provocaron una mayor investigación en poblaciones similares (57).

Un ensayo aleatorizado posterior más grande realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en países de bajos recursos informó que la administración de dexametasona a las 26,0 a 33,6 semanas redujo la muerte neonatal (RR 0,84, IC del 95% 0,72-0,97) y la muerte fetal o neonatal. muerte (RR 0,88, IC 95% 0,78-0,99) en comparación con placebo, con tendencias hacia la reducción de la dificultad respiratoria grave (RR 0,81, IC 95% 0,64-1,03) y aumento de la hemorragia intraventricular grave (RR 1,85, IC 95% 0,46- 7.42). El número necesario tratado fue de 25 para evitar 1 muerte neonatal. El tratamiento no aumentó las tasas de infección materna o neonatal. La junta de monitoreo de datos y seguridad detuvo el ensayo antes de tiempo debido al beneficio de mortalidad y la fuerte evidencia de un efecto gradual de respuesta a la dosis (23), en el contexto de la evidencia existente de los beneficios de corticoide.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

La diferencia entre los resultados de la OMS y los de corticoides antenatales puede relacionarse con una mejor selección de pacientes para los que se justificó el tratamiento y más recursos para la atención neonatal. En el ensayo de la OMS, el 90 por ciento de los bebés que estuvieron expuestos a la dexametasona nacieron prematuros en comparación con solo el 16 por ciento de los que estaban en corticoides antenatales. Una minoría de los neonatos expuestos a corticoide dio a luz en un centro con recursos adecuados para la atención neonatal, lo que, según sugirió un análisis secundario, fue un factor importante que explica la falta de eficacia de la intervención (58)

**2.13.2. Daños a largo plazo:**

La mayoría de los estudios de niños/adultos expuestos en el útero a un ciclo único de corticoide antes de las 34 semanas de gestación no informaron efectos adversos sobre el crecimiento; función pulmonar; o resultados psicosexuales, motores, cognitivos, del neurodesarrollo y oftalmológicos en comparación con controles no expuestos (7), (57) (58). Sin embargo, los datos sobre los efectos a largo plazo son limitados y la programación fetal y sus consecuencias siguen siendo motivo de preocupación. Se ha postulado que la exposición a un exceso de corticosteroides antes del nacimiento contribuye al desarrollo de algunas enfermedades en adultos según los datos extrapolados de estudios en roedores (59). Se informaron algunos efectos cardiovasculares, renales y metabólicos potencialmente adversos en estudios epidemiológicos y requieren más investigación (p. ej., aumento de la reactividad del cortisol al estrés psicológico, aumento de la rigidez del arco aórtico, aumento de la resistencia a la insulina, aumento del riesgo de hipertensión en adultos) (60), (19). También persisten las preocupaciones con respecto a los posibles efectos adversos en el resultado del desarrollo neurológico, particularmente con la exposición en el útero al final de la gestación.

### **2.13.3. Resultados neurológicos:**

Un metaanálisis de 30 estudios observacionales publicados entre 2000 y 2021 que incluyeron a más de 1,25 millones de niños que tenían al menos un año de edad, se evaluaron los resultados informando las siguientes asociaciones entre la exposición a un ciclo único de corticosteroides prenatales prematuros y resultado del desarrollo neurológico (61):

- Niños con parto extremadamente prematuro: riesgo reducido de deterioro del desarrollo neurológico ([OR] 0,69, IC del 95 % 0,57-0,84, certeza baja)
- Niños con parto prematuro tardío: mayor riesgo de investigación por trastornos neurocognitivos ([Ra] 1,12, IC del 95 %: 1,05-1,20, certeza baja)
- Niños nacidos a término: mayor riesgo de trastornos mentales o del comportamiento (Ra 1,47, IC 95 % 1,36-1,60, certeza baja) y trastornos neurocognitivos comprobados o sospechados (Ra 1,16, IC 95 % 1,10-1,2, certeza baja)

Los resultados anormales del desarrollo neurológico observados en estos estudios son biológicamente plausibles y coinciden con los datos en animales (56), (52). El corticoide sistémico puede causar una activación suprafisiológica de los receptores de glucocorticoides en el cerebro fetal cerca del término (62), particularmente después de las 34 semanas cuando se acelera el crecimiento del cerebro (62), (63). La alteración del entorno fetal normal en este momento crítico puede provocar cambios en el desarrollo del sistema neuroendocrino; efectos de por vida sobre la función endocrina, conductual, emocional y cognitiva; y mayores riesgos de desarrollo de una amplia variedad de trastornos metabólicos, cardiovasculares y cerebrales en etapas posteriores de la vida (51), (60).

Sin embargo, la preocupación con respecto a un mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos adversos en niños expuestos a corticoide sistémico y nacidos prematuros tardíos y a término requiere más investigación para evaluar la contribución de la condición del embarazo que lleva a la administración de corticoides, lo que podría confundir estas observaciones, así como delinear la período de desarrollo

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

durante el cual ocurrió la exposición al corticoide (p. ej., pretérmino extremo versus pretérmino tardío), lo que podría representar diferentes vulnerabilidades neurológicas. Hay muchos sesgos en la evaluación de los daños potenciales a largo plazo que se acumulan en el corticoides en los lactantes que posteriormente dan a luz a término. En particular, los embarazos normales y sin complicaciones no se tratan con corticoide, por lo que el grupo de control apropiado serían aquellos con contracciones prematura u otros factores de riesgo de parto pretérmino (p. ej., preeclampsia, restricción del crecimiento, sangrado de placenta previa, desprendimiento de placenta) que dieron a luz a término y no recibieron corticoide. También es importante considerar el tamaño del efecto mucho mayor del beneficio en los niños nacidos muy prematuros versus el tamaño del efecto más pequeño del neurodesarrollo adverso cerca del término. Otra consideración importante es si la exposición a corticoide en el entorno prematuro tardío está exacerbando una ventana de desarrollo crítica para la maduración del cerebro fetal que estaba más inactiva en el entorno muy prematuro (19), (56).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En Colombia, los recién nacidos prematuros tardíos tienen el riesgo de sufrir morbilidades significativas, entre ellas el síndrome de dificultad respiratoria, ya que la maduración pulmonar continua a lo largo del periodo prematuro tardío hasta la primera infancia. El uso de corticoides prenatales antes de las 34 semanas de gestación es una práctica estándar clínica para mujeres con elevado riesgo de parto (64). Este manejo clínico no se recomienda para mujeres durante el periodo prematuro tardío porque no existe ensayos clínicos controlados que apoyen el uso de esta técnica.

Existe la necesidad de comprobar si el uso de corticoides son efectivos y si es beneficio, ya que existe una controversia teórica entre el uso o no de estos medicamentos, basados en la evidencia existente en embarazos pretérmino tardíos. Actualmente no hay un consenso de uso rutinario universal al respecto donde se observe los beneficios y mejoría en sobrevivencia de neonatos y de igual forma identificar posibles complicaciones asociadas que nos ayuden a prevenir las patologías asociadas a la prematuridad.

Algunos estudios informaron que los corticosteroides prenatales también mejoraron los resultados neonatales en partos prematuros de gemelos antes de las 34 semanas. Con base en estas evidencias y la efectividad de los corticosteroides en el embarazo prematuro único, el ACOG recomienda que también se use un curso de corticosteroides prenatales en mujeres con embarazos múltiples que corren el riesgo de parto prematuro temprano (antes de las 33 6/7 semanas de gestación). Por el contrario, hay escasez de información sobre la eficacia de los corticosteroides prenatales en el parto prematuro tardío de gemelos y las pautas no están establecidas en esta población (10).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Se ha diseñado el presente estudio basados en el conocimiento de las características de nuestra población para poder sugerir un uso cotidiano corticoides entre semanas 34.0 a 36.6, en gestaciones únicas y gemelares. Tiene como objetivo proporcionar evidencia en población colombiana para evaluar el efecto de los corticoides, teniendo en cuenta la dosis y el momento, sobre las complicaciones respiratorias neonatales y la hipoglucemia.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen diferencias en los resultados perinatales entre los recién nacidos que recibieron o no corticoides antenatales entre las semanas 34.0 a 36.6 en embarazos únicas y múltiples en el hospital universitario Santa Fe de Bogotá entre el 2019-2022?

## **5. JUSTIFICACIÓN**

El hospital universitario es un centro de referencia de 4 nivel que recibe un alto volumen de pacientes gestantes para ser manejadas en diferentes edades gestacionales; sin embargo, muchas de estas madres en edades gestacionales tempranas inician su parto, por lo cual se hace necesario el uso de técnicas de maduración pulmonar como lo son los corticoides antenatales, estos han demostrado que pueden servir entre 34.0 a 36,6 semanas para comenzar la madurez pulmonar del feto (47), a pesar de esto no hay certeza que las complicaciones del uso después de 34 semanas sean inocuas o que no generen morbilidad, por lo que se hace necesario estudiarlo en la población etaria de esta investigación.

La determinación de la efectividad de los corticosteroides prenatales en el parto prematuro tardío gemelar es un tema crítico con respecto a varios puntos. En primer lugar, las morbilidades neonatales en los recién nacidos prematuros gemelos pueden ser diferentes de las de los recién nacidos prematuros únicos (65). En segundo lugar, los resultados de algunos estudios retrospectivos sobre la eficacia de los corticosteroides prenatales en recién nacidos gemelos prematuros fueron contradictorios. Algunos estudios informaron que el efecto de los corticosteroides prenatales en los resultados neonatales en el embarazo gemelar fue comparable con el del embarazo único (66). Sin embargo, existen desacuerdos en cuanto al efecto de los corticosteroides prenatales en embarazos gemelares. Además, un informe reciente sobre el uso de corticosteroides en partos prematuros tardíos de gemelos no mostró reducción en la morbilidad respiratoria (67). En tercer lugar, la farmacocinética en mujeres con embarazo gemelar después de la administración de betametasona fue diferente de la de las mujeres embarazadas de feto único, lo que probablemente resultó en una efectividad diferente de los corticosteroides entre embarazos gemelares y únicos (68).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Se realizará esta investigación para evaluar embarazos entre las 34 y 36,6 semanas de gestación, en gestaciones únicas y gemelares, particularmente para responder a la pregunta de si los corticoides prenatales son beneficiosos en esta población. afirmando que, gracias al uso de corticoides durante el pretérmino tardío, se obtengan mejores resultados en la sobrevida de neonatos y de igual forma identificar posibles complicaciones asociadas que nos ayuden a prevenir las patologías asociadas a la prematurez. gracias a esto con el fin de establecer evidencia que justifique el uso de estos medicamentos de uso rutinario en estas edades gestacionales, se pretende hacer una investigación al respecto aplicando un estudio de corte retrospectiva.

## **6. ESTADO DEL ARTE**

Los neonatos que nacen entre las 34.0 a 36.6 semanas de gestación (prematuros tardíos) tienen un mayor riesgo de sufrir resultados respiratorios adversos, también mejora la estabilidad circulatoria en los recién nacidos prematuros, lo que da lugar a tasas más bajas de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis y mortalidad neonatal en comparación con los recién nacidos prematuros no expuestos que los nacidos a las 37 semanas de gestación o más tarde (69). No se sabe si los corticoides administrados a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío disminuye los riesgos de morbilidad neonatal (70). Su uso aumentó especialmente después de una conferencia de consenso realizada por los Institutos Nacionales de la Salud norteamericanos en 1994, que concluyó que había pruebas sólidas de que los glucocorticoides reducen los resultados neonatales adversos, incluida la muerte, el síndrome de dificultad respiratoria y otras complicaciones, cuando se administran a mujeres que son probabilidades de tener parto antes de las 34 semanas de gestación (2).

Un estudio de cohorte retrospectivo de todos los recién nacidos únicos que estuvieron expuestos a 1 o 2 dosis de corticosteroides prenatales en el período prematuro tardío (34+0 a 36+6 semanas de gestación) dentro de un gran sistema de salud entre noviembre de 2017 y marzo de 2020 La cohorte del estudio estuvo compuesta por 1248 recién nacidos. De ellas, 649 (52%) estuvieron expuestas a 1 dosis de corticosteroides prenatales Hubo un riesgo significativamente mayor de taquipnea transitoria del recién nacido (odds ratio ajustado, 4,81; intervalo de confianza del 95 %, 1,72–12,92) y síndrome de dificultad respiratoria (odds ratio ajustado, 9,86; intervalo de confianza del 95 %, 1,15–84,24) asociado con parto <2 días de administración prenatal de corticosteroides (72).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

La recomendación no se extendió a las mujeres con riesgo de parto pretérmino después de las 34 semanas debido tanto a la falta de datos como a la creencia de que en un umbral de 34 a 35 semanas de gestación casi todos los neonatos prosperan, con supervivencia a esta edad gestacional estar dentro del 90% de la supervivencia a término. Sin embargo, ahora está claro que los recién nacidos que nacen durante el período prematuro tardío (34 semanas 0 días a 36 semanas 6 días) tienen más complicaciones neonatales e infantiles que los recién nacidos que nacen a término (37 semanas o más). Debido a esto, Larson et. al. en 2005 recomendó redirigir la investigación para evaluar a los bebés que nacen entre las 34 y 36 semanas de gestación, particularmente para responder a la pregunta de si los glucocorticoides prenatales son beneficiosos en esta población. Actualmente el 8% de todos los partos ocurren en el período pretérmino tardío (13).

En 2016 se analizaron seis ensayos, incluidos 5698 embarazos únicos. Tres incluyeron 3200 mujeres de 34 0 -36 6semanas de gestación y en riesgo de parto prematuro inminente en el momento del ingreso hospitalario. Recién nacidos de madres que recibieron corticosteroides prenatales en  $\geq 34$  semanas tuvieron un riesgo significativamente menor de síndrome de dificultad respiratoria (riesgo relativo 0,74; intervalo de confianza del 95%: 0,61 a 0,91), leve (0,67, 0,46 a 0,96), moderado (0,39, 0,18). a 0,89), taquipnea transitoria del recién nacido (0,56, 0,37 a 0,86), síndrome de dificultad respiratoria grave (0,55, 0,33 a 0,91), uso de surfactante y ventilación mecánica, y un tiempo significativamente menor de recepción de oxígeno (diferencia de medias -2,06 horas, 95 % intervalo de confianza -2,17 a -1,95), menor concentración máxima de oxígeno inspirado (-0,66%, -0,69% a -0,63%), estancia más corta en una unidad de cuidados intensivos neonatales (-7,64 días, -7,65 a -7,64), y puntuaciones APGAR más altas en comparación con los controles (55).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Los efectos económicos y de salud pública potenciales de la disminución de la tasa de complicaciones asociadas con la prematuridad tardía por la administración de glucocorticoides prenatales son considerables (71). De igual manera, los a término tempranos presentan en comparación con los partos vaginales planificados, la cesárea planificada aumentó las tasas de traslado a la unidad de cuidados intensivos neonatales del 5,2 % al 9,8 % ( $p < 0,001$ ). El riesgo de trastornos pulmonares (taquipnea transitoria del recién nacido y síndrome de dificultad respiratoria) aumentó del 0,8 % al 1,6 % ( $P = 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en los riesgos de puntuación de Apgar baja y síntomas neurológicos en ingresos a la unidad neonatal por diferentes patologías que generan aumento de costos y complicaciones a corto y largo plazo que impactan en la salud perinatal (35) (36).

Se diseñó un estudio de corte retrospectivo, para evaluar si la administración de corticoides antenatales a mujeres con probabilidad de parto en el período pretérmino tardío disminuiría las múltiples complicaciones neonatales. Ya que no se tiene datos y estudios que avalen el uso rutinario de este tipo de medicamentos.

Este análisis de uso cotidiano de corticoides entre edades gestacionales de 34.0 a 36.6 semanas, en gestaciones únicas y gemelares, puede generar efectos favorables o adversos en los neonatos, información que se documentara con esta investigación con el fin de consolidar resultados clínicos que puedan apoyar el uso a consideración de cada especialista.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

Determina si existen o no diferencias en los resultados perinatales entre los recién nacidos que recibieron o no corticoides antenatales en gestaciones entre las semanas 34 a 36.6 en embarazos únicos y múltiples en el hospital universitario Santa Fe de Bogotá entre el 2019-2022.

### **7.2. Objetivos específicos**

- Identificar la hipoglucemia neonatal se asocia al uso de corticoides con los desenlaces perinatales.
- Analizar si existe asociación entre el tiempo de aplicación del corticoide y la aparición de hipoglicemia neonatal.
- Analizar la diferencia de dosis de una, dos o refuerzo.
- Describir características sociodemográficas de las madres y sus recién nacidos.
- Describir complicaciones neonatales con el uso de corticoides entre las 34.0 a 36.6 semanas de gestación, en embarazos únicos y gemelares.

## **8. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula: No hay diferencia entre el uso de corticoide en embarazos a pretérmino temprano (entre 34.0 a 36.0 semanas de gestación) en embarazos únicos y gemelares, en la sobrevida neonatal comparado con los que no se usaron en estas edades gestacionales.

Hipótesis alternativa: Existen diferencias ya que se encuentra mejores desenlaces y menores porcentajes relacionados a patologías relacionados con prematuridad, entre el uso de corticoide en embarazos a pretérmino temprano (entre 34.0 a 36.0 semanas de gestación) en embarazos únicos y gemelares, en la sobrevida neonatal comparado con los que no se usaron en estas edades gestacionales.

## **9. PROPÓSITO**

El hospital universitario es un centro de referencia de 4 nivel que recibe un alto volumen de pacientes gestantes para ser manejadas en diferentes edades gestacionales; sin embargo, muchas de estas madres en edades gestacionales tempranas inician su parto, por lo cual se hace necesario el uso de técnicas de maduración pulmonar como lo son los corticoides antenatales, estos han demostrado que pueden servir entre 34.0 a 36,6 semanas para comenzar la madurez pulmonar del feto (47), a pesar de esto no hay certeza que las complicaciones del uso después de 34 semanas sean inocuas o que no generen morbilidad, por lo que se hace necesario estudiarlo en la población etaria de esta investigación.

La determinación de la efectividad de los corticosteroides prenatales en el parto prematuro tardío gemelar es un tema crítico con respecto a varios puntos. En primer lugar, las morbilidades neonatales en los recién nacidos prematuros gemelos pueden ser diferentes de las de los recién nacidos prematuros únicos (65). En segundo lugar, los resultados de algunos estudios retrospectivos sobre la eficacia de los corticosteroides prenatales en recién nacidos gemelos prematuros fueron contradictorios. Algunos estudios informaron que el efecto de los corticosteroides prenatales en los resultados neonatales en el embarazo gemelar fue comparable con el del embarazo único (66). Sin embargo, existen desacuerdos en cuanto al efecto de los corticosteroides prenatales en embarazos gemelares. Además, un informe reciente sobre el uso de corticosteroides en partos prematuros tardíos de gemelos no mostró reducción en la morbilidad respiratoria (67). En tercer lugar, la farmacocinética en mujeres con embarazo gemelar después de la administración de betametasona fue diferente de la de las mujeres embarazadas de feto único, lo que probablemente resultó en una efectividad diferente de los corticosteroides entre embarazos gemelares y únicos (68).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Se realizará esta investigación para evaluar embarazos entre las 34 y 36,6 semanas de gestación, en gestaciones únicas y gemelares, particularmente para responder a la pregunta de si los corticoides prenatales son beneficiosos en esta población. afirmando que, gracias al uso de corticoides durante el pretérmino tardío, se obtengan mejores resultados en la sobrevida de neonatos y de igual forma identificar posibles complicaciones asociadas que nos ayuden a prevenir las patologías asociadas a la prematurez. gracias a esto con el fin de establecer evidencia que justifique el uso de estos medicamentos de uso rutinario en estas edades gestacionales, se pretende hacer una investigación al respecto aplicando un estudio de corte retrospectiva.

## **10. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **10.1 Tipo y diseño del estudio**

Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo, comparando un grupo mujeres gestantes entre 34 y 36.6 semanas, en embarazos únicos y gemelares, que cursaban con amenaza de parto pretérmino que recibieron corticoides antenatales versus un grupo que no los recibieron, para documentar los desenlaces perinatales entre los dos grupos de recién nacidos.

**Cohorte expuesta:** Gestantes con edad gestacional entre 34.0 a 36.6 semanas, en embarazos únicos y gemelares. a quienes se usó corticoide

**Cohorte no expuesta:** Gestantes con edad gestacional entre 34.0 a 36.6 semanas, en embarazos únicos y gemelares, a quienes no se usó corticoide

### **10.2 Población y muestreo**

Pacientes con embarazos de 34.0 a 36.6 semanas de gestación, en embarazos únicos y gemelares. a quienes se administraron dosis de corticoides o no, en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero 2019 y diciembre 2022.

Prevalencia de hipoglicemia. En paciente en donde se utilizo corticoides ante natales

#### **Cálculo de tamaño muestral:**

Pacientes con embarazos de 34.0 a 36.6 semanas de gestación, en embarazos únicos y gemelares. a quienes se administraron dosis de corticoides o no, con inminencia de parto pretérmino en las edades gestacionales descritas. en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero 2019 y diciembre 2022.

Cálculo de tamaño muestral: Se realizó a partir de los siguientes factores:

Nivel de significación de dos lados (1-alpha) (95)

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Potencia (1-beta, % probabilidad de detección) (80)

Razón de tamaño de la muestra, expuesto/no expuesto (1)

Porcentaje de no expuesto positivo (5)

Porcentaje de expuestos positivos (15)

Odds Ratio (3.4) (72).

Razón de riesgo/prevalencia (3.1)

Diferencia riesgo/prevalencia (10)

Esto permitió generar un cálculo:

Tamaño de muestra – expuestos (135)

Tamaño de muestra – No expuestos (135)

Tamaño total de la muestra (270)

Se realiza un cálculo de pérdidas del 15%

<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			5
Porcentaje de Expuestos positivos			15
Odds Ratio:			3.4
Razón de riesgo/prevalencia			3.1
Diferencia riesgo/prevalencia			10
	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	135	134	152
Tamaño de la muestra- No expuestos	135	134	152
Tamaño total de la muestra	270	268	304

**Referencias**

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15

Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

**Ilustración 1. Tamaño de Muestra (72).**

### **10.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **10.3.1. Criterios de Inclusión:**

Grupo expuesto:

Edad gestacional entre 34.0 a 36.6 semanas, en embarazos únicos y gemelares quienes tuvieron parto pretérmino y se usó corticoide.

Grupo no expuesto:

Edad gestacional entre 34.0 a 36.6 semanas, en embarazos únicos y gemelares quienes tuvieron parto pretérmino y no se usó corticoide.

#### **10.3.2. Criterios de Exclusión**

- Pacientes con embarazo a término edad gestacional mayor a 37.0 semanas
- Pacientes con embarazos pretérmino con edad gestacional menor a 34.0 semanas
- Pacientes que no terminaron en parto en la Fundación Santa Fe.
- Pacientes menores de 18 años

### **10.4. FUENTES DE INFORMACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **10.4.1 Fuentes de información**

El presente estudio se desarrollará con autorización del comité de investigación del departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Previa autorización del Comité de ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Para los datos requeridos para la medición de los desenlaces materno-perinatales se realizará una búsqueda y rastreo en la historia clínica de la paciente y el neonato.

Se garantizará la calidad del dato extraído por medio de una valoración de la calidad de la información obtenida por parte del investigador principal Dr. Mauricio Carrillo por cada 20 pacientes ingresados a la base de datos.

#### **10.4.2 Técnicas de recolección de la información y procesamiento**

Los responsables de la recolección de datos serán los Doctores Mauricio Carrillo, especialista en medicina materno fetal del Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá y el Dr. Fernando Enrique Castañeda Borda, residente de cuarto año del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad El Bosque.

Posterior a la aprobación por parte del comité de ética junto al acompañamiento de la subdirección de estudios clínicos realizaremos un formulario en REDCAP con las siguientes variables: fecha de realización, fecha de nacimiento, paridad, peso, talla, tipo de concepción. Los desenlaces maternos perinatales se evaluarán dentro de las historias clínicas mediante el programa HIS-ISIS y posteriormente se adjuntarán a la base de datos, la presencia de parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia, diabetes gestacional, hipoglicemia neonatal, ingreso a unidad de cuidado intensivo neonatal, patologías neonatales y la evaluación APGAR de nacimiento como resultados materno perinatales adversos.

Posteriormente se revisaron las historias clínicas verificando que la muestra cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión establecidos registrándose los datos en el formato creado para este fin agregando datos propios de esta revisión; Para los datos requeridos para la medición de los desenlaces materno-perinatales se realizará una búsqueda y rastreo en la historia clínica de la paciente y el neonato.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Se garantizará la calidad del dato extraído por medio de una valoración de la calidad de la información obtenida por parte del investigador principal Dr. Mauricio Carrillo por cada 20 de cada 100 pacientes ingresados a la base de datos.

**Tabla 1.** Matriz de Variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad materna	Duración de existencia de un individuo/ Último año cumplido.	Cuantitativa continua	Años
Paridad	Cantidad de veces que ha estado en gestación/ Número de gestaciones cursadas	Cuantitativa discreta	Número de gestaciones
Índice de masa corporal materno	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo/ Peso en kilogramos dividido por la estatura en metros cuadrados.	Cualitativas ordinales	1. Sobrepeso 2. Obesidad grado I 3. Obesidad Grado II 4. Obesidad grado III
Edad gestacional Al parto	Edad gestacional calculada al momento del parto.	Cuantitativa continua	Varía en su medición
Uso de corticoides	Administración de corticoide en edad gestacional. De 34.0 a 36.6 semanas	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal:  1.Si 0. No
Edad gestacional en la que se administró el corticoide	Edad gestacional calculada al momento de la administración de corticoide.	Cuantitativa continua	Varía en su medición
Numero de dosis de corticoide	Numero de dosis administradas de corticoide	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal:  1. Una dosis 2. Dos dosis 3. Refuerzo
Variables maternas			
Vía de parto	El parto es vaginal normalmente, reservando la cesárea para las	Cualitativa nominal	1. Vaginal 2. Cesárea

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	indicaciones obstétricas habituales.		
Patología materna	Antecedente materno de enfermedad crónica o diagnosticada durante la gestación	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Trastorno hipertensivo gestacional	Los cuatro principales trastornos hipertensivos que ocurren en mujeres embarazadas son ●Preeclampsia/eclampsia /síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas) ●hipertensión gestacional ●hipertensión crónica ●Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Diabetes pregestacional - diabetes gestacional pobremente controlada	La diabetes gestacional se define como una intolerancia a la glucosa diagnosticada durante el embarazo que no existía antes de la gestación. La fisiopatología subyacente a la mayoría de los casos de diabetes gestacional se parece a la de la diabetes mellitus tipo 2: incapacidad para mantener una respuesta adecuada de insulina debido a un descenso significativo de la sensibilidad a la insulina con el curso de la gestación.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Corioamnionitis	La corioamnionitis clínica o infección intraamniótica es un trastorno caracterizado por la inflamación aguda de las membranas y la porción fetal (corion) de la placenta, generalmente debido a una infección bacteriana polimicrobiana en pacientes cuyas membranas se han roto.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Ruptura prematura de membranas	La rotura prematura de membranas se refiere a la rotura de membranas antes del inicio de las contracciones uterinas. pretérmino se refiere a ruptura antes de las 37+0 semanas de gestación. Es responsable de, o está asociado con, aproximadamente un tercio de los partos prematuros y es el factor identificable más común asociado con el parto prematuro.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Oligohidramnios	El oligohidramnios se ha definido como un volumen de líquido amniótico inferior a 200 ml. o 500ml y ocurre en 1%-2% de los embarazos. Se define ecográficamente como un SDP de menos de 2 cm,	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	AFI de menos de 5 cm o un volumen subjetivamente bajo. El líquido limítrofe se ha definido como un AFI entre 5 y 8 cm		
Placenta acreta – placenta previa	Diagnóstico de Placenta acreta – placenta previa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Gestación múltiple	La gestación múltiple representa alrededor del 3% de todos los embarazos. Con un aumento en el número de fetos.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Restricción de crecimiento intrauterino	El diagnóstico de FGR se basa en las discrepancias entre las mediciones biométricas ecográficas reales y esperadas para una edad gestacional determinada. Tradicionalmente, se ha definido como peso <percentil 3. O por debajo de percentil 10 con alteración el Doppler.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Malformación congénita fetal	Un defecto de nacimiento se refiere a una anomalía estructural anatómica presente al nacer.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Variables fetales			

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

Ingreso a unidad de cuidados críticos neonatal	Ingreso a unidad de cuidados críticos neonatal	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Muerte fetal o muerte neonatal dentro de las 72 horas posteriores al parto	La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la muerte fetal como la muerte intrauterina de un feto en cualquier momento durante el embarazo; para la comparación internacional, la OMS recomienda definir la muerte fetal como un bebé sin signos de vida a las 28 semanas de gestación o después.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
No. días en UCI	Ingreso a unidad de cuidados críticos neonatal	Cuantitativa continua	Varía en su medición
Síndrome de diestres respiratorio.	El síndrome de dificultad respiratoria, anteriormente conocido como enfermedad de la membrana hialina	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Taquipnea transitoria del recién nacido	La taquipnea transitoria del recién nacido (TTN, por sus siglas en inglés) es un trastorno pulmonar parenquimatoso caracterizado por edema pulmonar resultante de la reabsorción y eliminación tardías del líquido alveolar fetal. Es la causa más común de dificultad respiratoria en recién	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	nacidos prematuros tardíos y de término y generalmente es una condición benigna y autolimitada.		
Administración de surfactante	El surfactante se administra a pacientes con dificultad respiratoria persistente después de una prueba de presión positiva en las vías respiratorias. El umbral utilizado para determinar la necesidad de surfactante varía según la técnica de instilación utilizada (endotraqueal versus mínimamente invasiva)	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Necesidad de reanimación al nacer	Recién nacidos que requieren soporte cardio respiratorio al nacer	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Apnea del recién nacido	La apnea del recién nacido es un trastorno del desarrollo en los recién nacidos prematuros que es consecuencia de un control respiratorio inmaduro. La apnea del prematuro se define más ampliamente como el cese de la respiración durante más de 20 segundos, o una pausa respiratoria más corta asociada con desaturación de oxígeno y/o bradicardia en bebés	Cualitativa nominal:	1. Si 0. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	menores de 37 semanas de gestación.		
Uso de ventilación	Uso de soporte mecánico de vía aérea superior.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Hipoglucemia neonatal	La hipoglucemia neonatal se ilustró en un gran estudio prospectivo de recién nacidos (edad gestacional $\geq 35$ semanas) con riesgo de hipoglucemia (es decir, diabetes materna, grande para la edad gestacional, restricción del crecimiento fetal y prematuridad [edad gestacional $< 37$ semanas]) en quienes el control continuo Se midieron las concentraciones de glucosa en sangre durante las primeras 48 horas de vida y se proporcionó tratamiento para mantener concentraciones de glucosa en sangre superiores a 47 mg/dl (2,61 mmol/l) independientemente de la edad posnatal.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Dificultad para alimentarse	La alimentación oral segura y exitosa en el recién nacido depende del desarrollo adecuado de la succión y la deglución, y de su coordinación con la respiración. La interrupción de estas funciones coordinadas puede dar lugar a	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	dificultades en la alimentación oral que aumentan el riesgo de apnea, bradicardia, retraso del desarrollo, desaturación de oxígeno o aspiración		
Hemorragia intraventricular	La hemorragia intraventricular se observa con frecuencia en recién nacidos con. La hemorragia cerebelosa es la causa principal y más frecuente de lesión cerebelosa neonatal en recién nacidos muy prematuros (edad gestacional <32 semanas) en el 95 por ciento de los casos de autopsia y en el 65 al 80 por ciento de los sobrevivientes según estudios de neuroimagen.	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
Sepsis neonatal	La sepsis se define como el aislamiento de una bacteria patógena a partir de un hemocultivo en un paciente con signos o síntomas compatibles con sepsis clínica. •La sepsis de inicio temprano, se define como la sepsis que ocurre en las primeras 72 horas de edad •La sepsis de inicio tardío se define como la sepsis que ocurre después de las primeras 72 horas de edad •Las infecciones relacionadas con la atención de la salud se definen como infecciones	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

	(p. ej., sepsis) adquiridas en el hospital mientras recibe tratamiento por otras afecciones.		
Neumonía	<p><b>Neumonía de inicio temprano:</b> la <b>neumonía</b> de inicio temprano se define de forma variable como dentro de las 48 horas a los seis días posteriores al nacimiento. A los efectos de esta revisión de tema, definimos el inicio temprano como antes de los siete días de edad.</p> <p><b>Neumonía de inicio tardío:</b> la <b>neumonía</b> de inicio tardío generalmente se define como el inicio de los síntomas a los <math>\geq 7</math> días de edad.</p>	Cualitativa nominal	<p>1. Si</p> <p>0. No</p>
APGAR Menor de 7 luego de 5 minutos de nacimiento	<p>Puntaje de Apgar: los puntajes de Apgar al minuto ya los cinco minutos de vida brindan un método aceptado y de uso universal para evaluar el estado del recién nacido inmediatamente después del nacimiento. Aunque los datos de un estudio basado en la población informaron que las puntuaciones de Apgar más bajas de 7, 8 y 9 versus 10 se asociaron con una mayor mortalidad y morbilidad neonatal.</p>	Cualitativa nominal	<p>1. Si</p> <p>0. No</p>

### **10.5. Control de sesgos y errores:**

Sesgo de selección: Para mitigar el sesgo de selección se cumplirá con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se valorarán estos criterios de forma periódica en los pacientes ingresados en la base de datos

Sesgo de información: Para mitigar el sesgo de información se valorará continuamente la calidad de los datos ingresados en el estudio con la intención de blindar los resultados obtenidos de esta investigación

Sesgo de publicación: Para mitigar el sesgo de publicación se presentarán los os resultados obtenidos en una revista de interés científico nacional y/o internacional. Estos resultados serán publicados así sean los esperados o no por esta propuesta de investigación

## **11. ASPECTOS ESTADÍSTICOS Y PLAN DE ANÁLISIS**

Se realizara un análisis descriptivo de acuerdo con la naturaleza de las variables. Las variables cualitativas se analizaran con medidas de frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se estudiaran teniendo en cuenta las medidas de tendencia central como media o mediana y de dispersión, desviación estándar o rango (de acuerdo con su distribución evidenciada con la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov por tener una muestra superior a 50).

Las diferencias entre las variables cualitativas se examinarán con el estadístico de prueba Chi cuadrado.

Las diferencias entre la variable cualitativas versus cuantitativa se examinaran a partir de los estadísticos apropiados de acuerdo con su origen, de tratarse de datos independientes o relacionados y de acuerdo con la distribución de los datos.

Se realizara un análisis exploratorio de los desenlaces materno-perinatales para establecer sus posibles asociaciones con los valores de anormalidad obtenidos en el ductus venoso.

Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se realizara la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se calcularan las Razones de Odds (OR) con los intervalos de confianza del 95%, con el propósito de evaluar la probabilidad de ocurrencia del evento de acuerdo a la exposición o no al corticoide.

Para las variables cuantitativas se utilizara inicialmente la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianzas se evaluara con el Test de Levene, en caso de que no se cumplieran los supuestos, se utilizará la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney para comparación de grupos. Para evaluar la relación entre las variables cuantitativas se utilizara el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ). Se considera significativo un valor  $p < 0.05$ . Los datos serán digitados y el análisis se pasan a través del software SPSS versión 22.

## **12. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Cumpliendo con las recomendaciones internacionales dadas en el Código de Nüremberg, el informe Belmont[61] y por la Declaración de Helsinki (Brasil, Octubre de 2013)[62] se tiene claro que la investigación médica con seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico y otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente (art. 12). Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación (art. 8).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos Y Gemelares.*

De igual manera se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, en concordancia con los principios reconocidos científicamente. Los investigadores del estudio deben garantizar la protección de los datos recolectados. Se seguirán los artículos 9 y 24 de la declaración de Helsinki que determina: “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.” Esto se garantizará omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona y limitando el acceso a los datos.

Así mismo, se seguirán las recomendaciones nacionales establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia, se considera una investigación sin riesgo debido a que no se realizará una intervención a pacientes. Esta investigación estará basada en análisis de datos por lo que no se plantean riesgos derivados de este desarrollo.

El presente estudio tuvo aprobación el comité de ética médica de la Fundación Santa Fe de Bogotá el 14 de diciembre de 2022 a través del comunicado CCEI-14856-2022, donde se aprobó el protocolo versión 1.1 del 5 de diciembre de 2022. La aprobación de esta investigación se expidió por 1 año y se informó que los resultados del presente estudio fueran positivos, negativos o inconclusos debe ser publicados de acuerdo a la declaración de Helsinki Artículo 36 y donde recomiendan realizar una lectura de las condiciones de sostenimiento de la aprobación, incluyendo la mención de ley de protección de datos personales e información de base de datos. El comité de ética realizó una verificación sobre los documentos de los investigadores donde incluyó hoja de vida, el certificado de buenas prácticas clínicas y la declaración de intereses.

### 13. CRONOGRAMA

*Tabla 2. Cronograma*

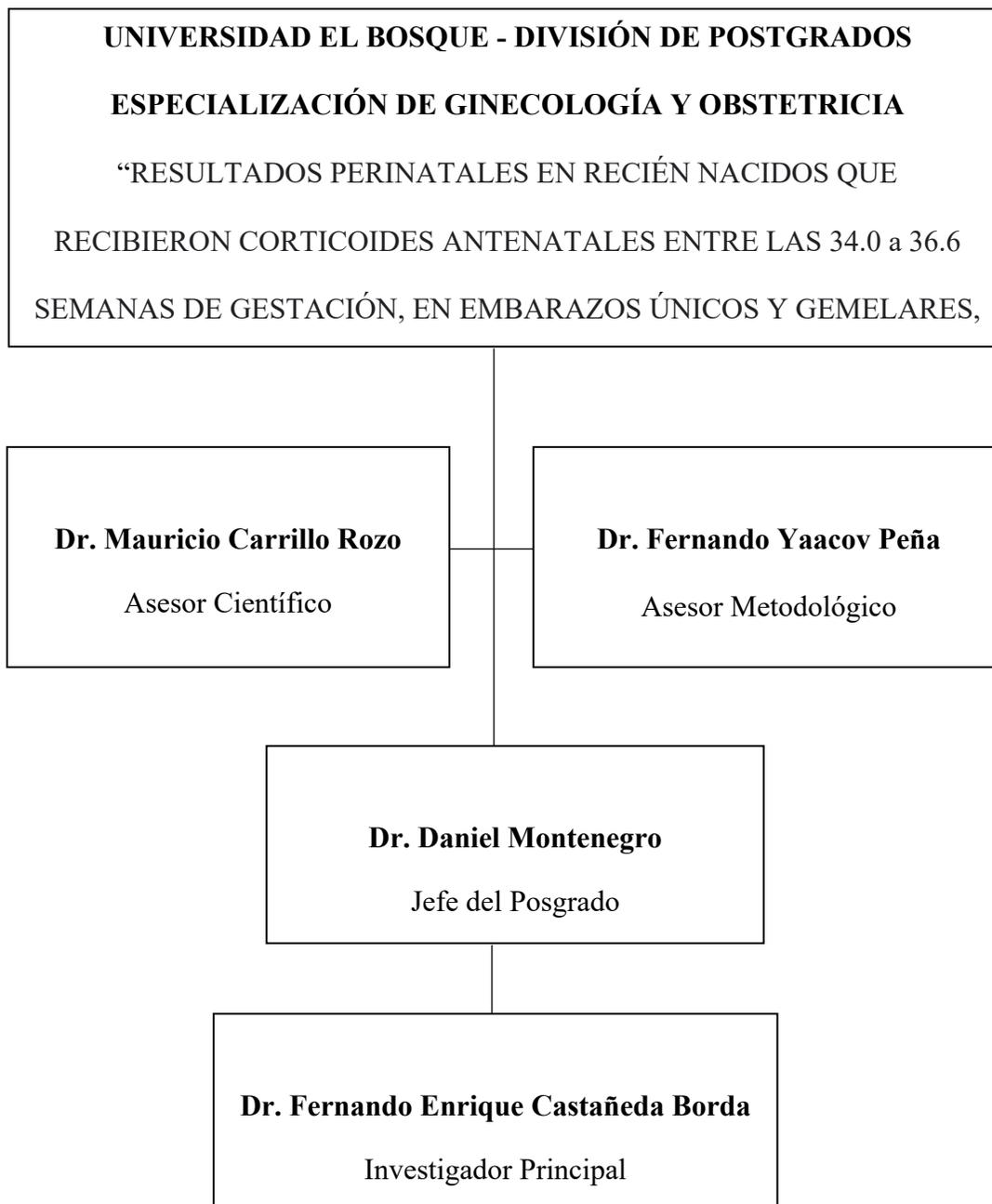
<b>No.</b>	<b>Descripción de la actividad</b>	<b>Mes de inicio</b>	<b>Duración</b>
<b>1</b>	Revisión bibliográfica de la literatura	ABRIL 2022	<b>4 semana</b>
<b>2</b>	Preparación anteproyecto	MAYO 2022	<b>4 semanas</b>
<b>3</b>	Aprobación	MAYO 2022	<b>2 semana</b>
<b>4</b>	Recolección de datos	MAYO 2022	<b>4 semana</b>
<b>5</b>	Análisis	JULIO 2022	<b>2 semanas</b>
<b>6</b>	Resultados	JULIO 2022	<b>2 semanas</b>
<b>7</b>	Preparación manuscrito tesis	OCTUBRE 2023	<b>2 semanas</b>
<b>8</b>	Sustentación	NOVIEMBRE 2023	<b>1 semana</b>
<b>9</b>	<b>Publicación</b>	<b>NOVIEMBRE 2023</b>	<b>1 semana</b>

#### 14. PRESUPUESTO

*Tabla 3. Presupuesto*

<b>Fuente</b>	<b>Cantida</b>	<b>Valor Individual</b>	<b>Valor Total</b>
<b>PERSONAL</b>			
<b>Inv. Principal</b>	1	2.000.000	<b>2.000.000</b>
<b>Tutor Epidemiológico</b>	1	3.000.000	<b>3.000.000</b>
<b>Tutor Clínico</b>	1	5.000.000	<b>5.000.000</b>
<b>TOTAL PERSONAL</b>		10.000.000	<b>10.000.000</b>
<b>MATERIALES</b>			
<b>PAPELERÍA</b>			
<b>Computador portátil</b>	1	1.200.000	<b>1.500.000</b>
<b>CD</b>	5	10.000	<b>10.000</b>
<b>Cartucho impresora</b>	2	70.000	<b>140.000</b>
<b>Impresión protocolo grado</b>	2	50.000	<b>100.000</b>
<b>USB</b>	1	10.000	<b>40.000</b>
<b>Fotocopias</b>	1	100	<b>10.000</b>
<b>Análisis estadístico</b>	1	500.000	<b>500.000</b>
<b>Transporte a</b>	10	20.000	<b>200.000</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>12.500.000</b>

## 15. ORGANIGRAMA





### 16.1. Características de participantes con gestaciones únicas

De las 387 gestaciones únicas tenían  $34 \pm 5,3$  años, el 48,4% (n=183) eran primigestantes, seguido de la segunda gestación con 32,3% (n=122), el 55,3% (n=209) estaban en sobrepeso con un IMC de  $27,7 \pm 3,7$ ; al comparar entre grupos con uso y no uso de corticoide no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con estas características, ver **Tabla 5**.

*Tabla 5. Características generales de participantes con gestaciones únicas.*

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Edad de la madre (años)</b>	$34 \pm 5,1$	$34 \pm 5,3$	$34 \pm 4,7$	0,969
<b>Paridad (%)</b>				
Paridad 1	183 (48,4%)	127 (48,8%)	56 (47,5%)	0,802
Paridad 2	122 (32,3) %	85 (32,7%)	37 (31,4%)	0,797
Paridad 3	39 (10,3%)	26 (10%)	13 (11%)	0,763
Paridad 4	25 (6,6%)	15 (5,8) %	10 (8,5%)	0,327
Paridad 5	7 (1,9%)	6 (2,3%)	1 (0,8%)	0,329
Paridad 6	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0%)	>0,99
Paridad 7	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,6243
<b>IMC (Kg/m2)</b>	$27,7 \pm 3,7$	$27,5 \pm 3,8$	$28,2 \pm 3,2$	0,073
<b>Clasificación IMC (%)</b>				
Bajo	2 (0,5%)	2 (0,8%)	0 (0%)	0,9474
Adecuado	76 (20,1%)	59 (22,7%)	17 (14,4%)	0,063

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
Sobrepeso	209 (55,3) %	139 (53,5%)	70 (59,3%)	0,288
Obesidad I y II	90 (23,8%)	59 (22,7%)	31 (26,3%)	0,449
Obesidad Mórbida	1 (0,3%)	1(0,4%)	0 (0%)	>0,99
<b>Patologías materna (%)</b>	<b>370 (97,9%)</b>	<b>256 (98,5%)</b>	<b>114 (96,6%)</b>	<b>0,247</b>
<b>Condición clínica materna (%)</b>				
Trastorno hipertensivo gestacional	144 (38,1%)	117 (45%)	27 (22,9%)	<0,001
Trabajo de Parto Pretérmino	105 (28%)	74 (29%)	31 (26,3%)	0,66
Ruptura prematura de membranas	80 (21,2%)	47 (18,1%)	33 (28%)	0,03
Restricción de crecimiento intrauterino	83 (22%)	57 (22%)	26 (22%)	0,981
Diabetes gestacional	29 (7,7%)	16 (6,2%)	13 (11%)	0,1
Oligohidramnios	23 (6,1%)	15 (5,8%)	8 (6,8%)	0,703

El 97,9% (n=370) de las gestaciones únicas presentaron mínimo una patología materna, siendo la más frecuente el trastorno hipertensivo del embarazo con el 38,1% (n=144), al comparar esta distribución entre los grupos (con corticoide 45%, n=117; sin corticoide 22,9%; n=27) se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo superior en el grupo con uso de corticoide.

El 21,2% (n=80) de las gestaciones únicas presentaron ruptura prematura de membranas, al comparar entre los grupos (con corticoide 18,1%, n=47; sin corticoide 28%; n=33) se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo superior en el grupo sin uso de corticoide, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.5

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

Del grupo con uso de corticoide en las gestaciones únicas, la edad de la administración de corticoide fue de  $35,3 \pm 0,87$  años, el 60% (n=156) recibió dos dosis y el 36% (n=93) una dosis; la diferencia mediana entre la fecha del parto y la administración del corticoide fue 1 día ( 0 – 2 días), ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.6

**Tabla 6.** Características de parto y del recién nacido en gestaciones únicas

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Edad de administración de corticoide (años)</b>	NA	35,3 ± 0,87	NA	NA
<b>Número de dosis de corticoide (%)</b>				
Una Dosis	NA	93 (36)	NA	NA
Dos Dosis	NA	156 (60)	NA	NA
Refuerzo	NA	11 (4,2)	NA	NA
<b>Diferencia entre fecha de parto y administración de corticoide (días)</b>	NA	*1 (0 -2)	NA	NA
<b>Tipo de parto (%)</b>				
<b>Parto vaginal</b>	57 (15,1)	40 (15,4)	17 (14,4)	0,806
<b>Parto cesárea</b>	321 (84,9)	220 (84,6)	101 (85,6)	0,806
<b>Edad Gestacional del Parto (semanas)</b>	35,6 ± 0,83	35,5 ± 0,83	36 ± 0,8	0,002
<b>Peso del RN al Nacer (gramos)</b>	2460 ± 389	2448 ± 375	2485 ± 418	0,392
<b>Clasificación Peso del RN al Nacer (%)</b>				

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
Adecuado Peso	182 (48,1)	118 (45,4)	64 (54,2)	0,11
Bajo Peso	194 (51,3)	141 (54,2)	53 (44,9)	0,093
Muy Bajo Peso	2 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,8)	>0.999
<b>Número de días en UCIN (días)</b>	10,25 ± 7,3	10,05 ± 6,4	10,76 ± 9,1	0,468

\*Mediana (cuartil 2 y 3).

En las gestaciones únicas, la cesárea fue el tipo de parto más frecuente con el 84,9% (n=321), con compartimiento similar en los grupos de expuestos y no expuestos, sin diferencias estadísticamente significativas. La edad gestacional al momento del parto fue de 35,6 ± 0,83 semanas, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (con corticoide 35,5 ± 0,83; sin corticoide 36 ± 0,8) siendo menor la edad gestacional al momento del parto en el grupo que recibió corticoide, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.6

En los recién nacidos de las gestaciones únicas, el bajo peso al nacer representó el 51,3% (n=194) seguido del adecuado peso con 48,1% (n=182), con compartimiento similar en el grupo de expuestos y no expuestos, sin diferencias estadísticamente significativas. El número de días en UCI de los recién nacidos que ingresaron a las UCI fue de 10,25 ± 7,3 días, con compartimiento similar en el grupo de expuestos y no expuestos, sin diferencias estadísticamente significativas, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.6

En los recién nacidos de las gestaciones únicas, la dificultad respiratoria representó el 50% (n=189), este grupo incluye la taquipnea respiratoria de recién nacido y el síndrome de distrés respiratorio; seguido de la ictericia neonatal con el 29,4% (n=117) y de la dificultad para alimentarse con un con 31,7% (n=120). La hipoglicemia neonatal representó el 16,7% (n=63) de los recién nacidos, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.7.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

**Tabla 7. Desenlaces neonatales en participantes en embarazos únicos**

<b>Desenlaces Neonatales (OR)</b>					
<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
Ingreso UCI neonatal	276 (73)	198 (76,2)	78 (66,1)	1,6	1,017; 2,636
Taquipnea Transitoria del Recién Nacido	117 (31)	85 (32,7)	32 (27,1)	1,3	0,8065; 2,113
Ictericia Neonatal	111 (29,4)	80 (30,8)	31 (26,3)	1,2	0,7662; 2,03
Síndrome de distrés Respiratorio	82 (21,7)	58 (22,3)	24 (20,3)	1,1	0,6587; 1,92
Administración de surfactante	99 (26,2)	72 (27,7)	27 (22,9)	1,3	0,7765; 2,146
Dificultad para alimentarse	120 (31,7)	84 (32,3)	36 (30,5)	1,1	0,6793; 1,74
Hipoglicemia neonatal	63 (16,7)	46 (17,7)	17 (14,4)	1,3	0,6977; 2,337
Sepsis neonatal	49 (13)	36 (13,8)	13 (11)	1,3	0,6608; 2,55
Uso de ventilación	29 (7,7)	21 (8,1)	8 (6,8)	1,2	0,519; 2,813
Policitemia	26 (6,9)	14 (5,4)	22 (10,2)	0,5	0,225; 1,123
APGAR <7 al min 5	6 (1,6)	3 (1,2)	3 (2,5)	0,4	0,08898; 2,25
Muerte perinatal	2 (0,5)	0 (0)	2 (1,7)	—	—
*Dificultad respiratoria	189 (50)	137 (52,7)	52 (44,1)	1,4	0,9128; 2,189

\*Agrupación de taquipnea respiratoria y síndrome de distrés respiratorio

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoide Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

De acuerdo con el número de dosis en las gestantes que recibieron corticoide, en todos los grupos las complicaciones más frecuentes fueron la dificultad respiratoria, la ictericia neonatal, la administración de surfactante y la dificultad para alimentarse, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.8.

**Tabla 8.** *Desenlaces neonatales en participantes en embarazos únicos de acuerdo con el número de dosis de corticoide aplicadas*

<b>Características</b>	<b>Una dosis (n=93)</b>	<b>Dos dosis (n=156)</b>	<b>Refuerzo (n=11)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>
Ingreso UCI neonatal	71 (76,3)	119 (76,3)	8 (72,7)	78 (66,1)
Taquipnea Transitoria del Recién Nacido	28 (30,1)	49 (31,4)	8 (72,7)	32 (27,1)
Ictericia Neonatal	29 (31,2)	48 (30,8)	3 (27,3)	31 (26,3)
Síndrome de distrés Respiratorio	24 (25,8)	33 (21,2)	1 (9,1)	24 (20,3)
Administración de surfactante	27 (29)	42 (26,9)	3 (27,3)	27 (22,9)
Dificultad para alimentarse	24 (25,8)	57 (36,5)	3 (27,3)	36 (30,5)
Hipoglicemia neonatal	15 (16,1)	30 (19,2)	1 (9,1)	17 (14,4)
Sepsis neonatal	15 (16,1)	21 (13,5)	0 (0)	13 (11)
Uso de ventilación	9 (9,7)	12 (7,7)	0 (0)	8 (6,8)
Policitemia	1 (1,1)	13 (8,3)	0 (0)	22 (10,2)
APGAR <7 al min 5	1 (1,1)	2 (1,3)	0 (0)	3 (2,5)
Muerte perinatal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)
*Dificultad respiratoria	49 (52,7)	80 (51,3)	8 (72,7)	52 (44,1)

\*Agrupación de taquipnea respiratoria y síndrome de distrés respiratorio

### 16.2. Desenlaces del recién nacido en gestaciones únicas

Para los resultados primarios de las gestaciones únicas, el OR para dificultad respiratoria en el recién nacido fue de 1,4 (IC95% 0,913; 2,19) e hipoglicemia neonatal 1,3 (IC95% 0,698; 2,34).

No fue posible analizar si existe asociación entre el tiempo de aplicación del corticoide y la presencia de hipoglicemia neonatal, debido a que en la mayoría de pacientes este tiempo de aplicación fue de 1 día (entre 0 y 2 días), ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.6**. Para resultados secundarios de las gestaciones únicas, el OR de administración de surfactante en el recién nacido fue de 1,3 (IC95% 0,78; 2,15), de Sepsis neonatal OR 1,3 (IC95% 0,66; 2,55), uso de ventilación mecánica en el recién nacido OR 1,2 (IC95% 0,52; 2,81) e ictericia neonatal OR 1,2 (0,77; 2,03).

### 16.3. Características de participantes con gestaciones múltiples

De las 150 gestaciones múltiples tenían  $34,5 \pm 4,8$  años, el 66,6 % (n=100) eran primigestantes, seguido de la segunda gestación con 17,3% (n=26), 52% (n=78) estaban en sobrepeso con IMC de  $28,5 \pm 3,8$ ; al comparar entre grupos con uso y no uso de corticoide se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la paridad número dos, siendo mayor en el grupo sin uso de corticoide, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.9**

**Tabla 9.** Características generales de participantes con gestaciones múltiples.

Características	Total (n 150)	Con corticoide (n 70)	Sin corticoide (n 80)	Valor-p
Edad de la madre (años)	34,5 ± 4,9	34,8 ± 5,2	34,5 ± 4,6	0,846
<b>Paridad (%)</b>				
Paridad 1	100 (66,7)	51 (72,9)	49 (61,3)	0,132
Paridad 2	26 (17,3)	7 (10)	19 (23,8)	0,026
Paridad 3	12 (8)	6 (8,6)	6 (7,5)	0,809
Paridad 4	8 (5,3)	4 (5,7)	4 (5)	0,846
Paridad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Paridad 6	2 (1,3)	0 (0)	2 (2,5)	0,57

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Características</b>	<b>Total (n 150)</b>	<b>Con corticoide (n 70)</b>	<b>Sin corticoide (n 80)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Paridad 7</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Paridad 8</b>	2 (1,3)	2 (2,9)	0 (0)	0,4322
<b>IMC (Kg/m2)</b>	28,5 ± 3,8	28,3± 3,7	28,7± 3,9	0,45
<b>Clasificación IMC (%)</b>				
<b>Bajo</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Adecuado</b>	26 (17,3)	16 (22,9)	10 (12,5)	0,095
<b>Sobrepeso</b>	78 (52)	32 (45,7)	46 (57,5)	0,149
<b>Obesidad I y II</b>	46 (30)	22 (31,4)	24 (30)	0,85
<b>Obesidad Mórbida</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Patologías materna (%)</b>	106 (70,7)	53 (75,7)	53 (66,3)	0,204
<b>Condición clínica materna (%)</b>				
Trastorno hipertensivo gestacional	33 (22)	22 (31,4)	11 (13,8)	0,009
Trabajo de Parto Pretérmino	35 (23,3)	21 (30)	14 (17,5)	0,071
Ruptura prematura de membranas	21 (14)	12 (17,1)	9 (11,3)	0,299
Restricción de crecimiento intrauterino	42 (28)	24 (34,3)	18 (22,5)	0,109
Diabetes gestacional	12 (8)	1(1,4)	11 (13,8)	0,006
Oligohidramnios	4 (2,7)	0 (0)	4 (5)	0,058

El 70,7% (n=106) de las gestaciones múltiples presentaron mínimo una patología materna, siendo la más frecuente el trastorno hipertensivo del embarazo con 22% (n=33), al comparar esta distribución entre los grupos (con corticoide 31,4%, n=22; sin corticoide 13,8%; n=11) se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo superior en el grupo con uso de corticoide. El 8% (n=12) de las gestantes presentaron diabetes gestacional, al comparar entre los grupos (con corticoide 14%, n=1; sin

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

corticoide 13,8%; n=11) se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo superior en el grupo sin uso de corticoide, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.9

En las gestaciones múltiples, del grupo con uso de corticoide, la edad de la administración de corticoide fue de  $34,6 \pm 0,78$  semanas, el 74,3% (n=52) recibió dos dosis y el 20 % (n=14) una dosis, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. 10

**Tabla 10.** Características de parto y del recién nacido en gestaciones múltiples.

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Edad de administración de corticoide (años)</b>	NA	34,6 ± 0,78	NA	NA
<b>Número de dosis de corticoide (%)</b>				
Una Dosis	NA	14 (20)	NA	NA
Dos Dosis	NA	52 (74,3)	NA	NA
Refuerzo	NA	4 (5,7)	NA	
<b>Diferencia de días entre fecha de parto y administración de corticoide (días)</b>	NA	*2 (1 -2)	NA	NA
<b>Tipo de parto (%)</b>				
<b>Parto vaginal</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Parto cesárea</b>	150 (100)	70 (46,7)	80 (57,3)	NA
<b>Edad Gestacional del Parto (semanas)</b>	35,4 ± 0,7	35,2 ± 0,7	35,5 ± 0,7	0,006
<b>Peso del RN al Nacer (gramos)</b>	2204 ± 290	2128 ± 277	2270 ± 287	0,003
<b>Clasificación Peso del RN al Nacer (%)</b>				
Adecuado Peso	26 (17,3)	6 (8,6)	20 (25)	0,008
Bajo Peso	123 (82)	63 (90)	60 (75)	0,017
Muy Bajo Peso	1 (0,7)	1 (1,4)	0 (0)	0,9333

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Características</b>	<b>Total (n 378)</b>	<b>Con corticoide (n 260)</b>	<b>Sin corticoide (n 118)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Número de días en UCIN (días)</b>	9,23 ± 5,9	7,1 ± 4,2	8,1 ± 5	0,486

El 100% de las gestaciones múltiples la vía del parto fue la cesárea y la edad gestacional al momento del parto fue de 35,4 ± 0,7 semanas.

En los recién nacidos en las gestaciones múltiples, el bajo peso al nacer representó el 82% (n=82), seguido del adecuado peso con 17,3 % (n=26), al comparar entre los grupos con corticoide y sin corticoide, se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo superior el adecuado peso e inferior el bajo peso en el grupo sin uso de corticoide, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.10**

El número de días en UCI de los recién nacidos que ingresaron a las UCI fue de 9,23 ± 5,9 días, con compartimiento similar en los dos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

En los recién nacidos la dificultad respiratoria representó el 65,3% (n=98), este grupo incluye la taquipnea respiratoria de recién nacido y el síndrome de distrés respiratorio; seguido de la ictericia neonatal con el 33 % (n=49) y la hipoglicemia neonatal con el 31% (n=47) de los recién nacidos. No se presentaron muertes neonatales, ver **11**

**11**

*Tabla 11. Desenlaces neonatales en participantes con gestaciones múltiples.*

<b>Desenlaces Neonatales (OR)</b>					
<b>Características</b>	<b>Total (n 150)</b>	<b>Con corticoide (n 70)</b>	<b>Sin corticoide (n 80)</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
Ingreso UCI neonatal	133 (88,7)	17 (11,3%)	69 (86,3)	1,7	0,5943; 4,865
Taquipnea Transitoria del Recién Nacido	74 (49)	32 (45,7)	42 (52,5)	0,8	0,4005; 1,449

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Desenlaces Neonatales (OR)</b>					
<b>Características</b>	<b>Total (n 150)</b>	<b>Con corticoide (n 70)</b>	<b>Sin corticoide (n 80)</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
Ictericia Neonatal	49 (33)	22 (31,4)	27 (33,8)	0,9	0,4535; 1,785
Síndrome de distrés Respiratorio	38 (25,3)	16 (22,9)	22 (27,5)	0,8	0,3716; 1,642
Administración de surfactante	33 (22)	15 (21,4)	18 (22,5)	0,9	0,4326; 2,04
Dificultad para alimentarse	41 (27)	19 (27,1)	22 (27,5)	1,0	0,4781; 2,018
Hipoglicemia neonatal	47 (31)	21 (30)	26 (32,5)	0,9	0,4452; 1,78
Sepsis neonatal	23 (15)	16 (22,9)	7 (8,8)	3,1	1,189; 8,032
Uso de ventilación mecánica	17 (11)	10 (4,2)	7 (3,2)	1,7	0,624; 4,841
Policitemia	10 (7)	7 (3,6)	3 (2,1)	2,9	0,7083; 11,48
APGAR <7 al min 5	2 (1)	0 (0)	2 (2,5)	—	—
Muerte perinatal	0 (0)	0 (0)	0	—	—
Dificultad respiratoria	98 (65,3)	43 (61,4)	55 (68,8)	0,7	0,3687; 1,421

\*Agrupación de taquipnea respiratoria y síndrome de distrés respiratorio

En las gestaciones múltiples que recibieron corticoide, de acuerdo con el número de dosis, en el grupo de una y dos dosis la complicación más frecuentes fue la dificultad respiratoria, ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.12

**Tabla 12.** *Desenlaces neonatales en participantes en embarazos gemelares de acuerdo con el número de dosis de corticoides aplicadas.*

<b>Características</b>	<b>Una dosis (n=15)</b>	<b>Dos dosis (n=52)</b>	<b>Refuerzo (n=4)</b>	<b>Sin corticoide (n 80)</b>
Ingreso UCI neonatal	13 (93%)	47 (90%)	4 (100%)	69 (86,3%)
Taquipnea Transitoria del Recién Nacido	4 (29%)	27 (52%)	1 (25%)	42 (52,5%)
Ictericia Neonatal	1 (7%)	20 (38%)	1 (25%)	27 (33,8%)

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

<b>Características</b>	<b>Una dosis (n=15)</b>	<b>Dos dosis (n=52)</b>	<b>Refuerzo (n=4)</b>	<b>Sin corticoide (n 80)</b>
Síndrome de distrés Respiratorio	4 (29%)	11 (21%)	1 (25%)	22 (27,5%)
Administración de surfactante	5 (36%)	10 (19%)	0 (0%)	18 (22,5%)
Dificultad para alimentarse	3 (21%)	16 (31%)	0 (0%)	22 (27,5%)
Hipoglicemia neonatal	1 (7%)	18 (35%)	2 (50%)	26 (32,5%)
Sepsis neonatal	4 (29%)	12 (23%)	0 (0%)	7 (8,8%)
Uso de ventilación	1 (7%)	9 (17%)	0 (0%)	7 (3,2%)
Policitemia	3 (21%)	4 (8%)	0 (0%)	3 (2,1%)
APGAR <7 al min 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,5%)
Muerte perinatal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
*Dificultad respiratoria	7 (50%)	35 (67%)	1 (25%)	55 (68,8)

\*\*Agrupación de taquipnea respiratoria y síndrome de distrés respiratorio

#### **16.4. Desenlaces del recién nacido en gestaciones múltiples**

Para los resultados primarios en las gestaciones múltiples, el OR para dificultad respiratoria fue de 0,7 (IC95% 0,37; 1,42) y de la hipoglicemia neonatal 0,9 (IC95% 0,45; 1,78).

No fue posible analizar si existe asociación entre el tiempo de aplicación del corticoide y la presencia de hipoglicemia neonatal, debido a que en la mayoría de las gestaciones múltiples este tiempo de aplicación fue de 2 días (entre 1 y 2 días), ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.10.

Para resultados secundarios en las gestaciones múltiples, el OR de sepsis neonatal fue de 3,1 (IC95% 1,19; 8,03) siendo este estadísticamente significativo, la policitemia OR 2,9 (IC95% 0,71; 11,5), uso de ventilación mecánica de OR 1,7 (IC95% 0,62; 4,84). El OR de la ictericia neonatal fue de 0,9 (IC95% 0,45; 1,78) y la dificultad para alimentarse el OR fue de 1 (IC95% 0,48; 2,02), ver 11

No se presentaron muertes perinatales en este grupo de embarazos gemelares.

## **17. DISCUSIÓN**

Este estudio fue diseñado para revisar el uso cotidiano de corticoides entre las semanas 34.0 a 36.6, en gestaciones únicas y gemelares buscando proporcionar evidencia en población colombiana para evaluar el efecto de los corticoides relacionado con complicaciones respiratorias neonatales y la hipoglucemia. Los resultados fueron analizados en dos grupos: gestaciones únicas y gestaciones múltiples, encontrando la mayor proporción de la muestra en las gestaciones únicas.

De los 6.017 partos de los cuales 528 (8,7%) fueron prematuros tardíos (378 (71,59%) embarazos únicos y 150 (28,51%) gemelares. 330 madres recibieron corticoides de las cuales 260 (78,78%) fueron embarazos únicos y 70 (21,28%) fueron embarazos gemelares. No hubo diferencias estadísticas entre todos los fetos prematuros tardíos que recibieron AC y aquellos que no recibieron y desarrollaron hipoglucemia neonatal (OR=1,09, IC 95% [0,71-1,67], p=0,699), no estadísticamente significativo. relación entre uso de corticoides e hipoglucemia neonatal cuando ajustamos por tipo de embarazo, feto único (OR= 0,78, IC 95% [0,43-1,43], p=0,428) o gemelar (OR=1,12, IC 95% [0,56-2,25], p=0,742) No hubo asociación cuando ajustamos por número de dosis de corticosteroides, ciclo completo o ciclo parcial (OR=0,96, IC 95% [0,62-1,48], p=0,860). No hubo relación estadísticamente significativa entre uso de corticoides y hipoglicemia neonatal, ajustado por condiciones clínicas maternas y neonatales como preeclampsia, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, Nuestros hallazgos no fueron consistentes con los resultados del ensayo Antenatal Steroids for Term Elective Cesarean Section (ASTECS), en el que las mujeres fueron asignadas al azar para recibir glucocorticoides prenatales o ningún glucocorticoides en el momento de la cesárea electiva. Hubo ya que en dicho ensayo hubo una reducción significativa en la tasa de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales por complicaciones respiratorias en el grupo de betametasona (riesgo relativo, 0,46; IC del 95 %, 0,23 a 0,93) (2). La administración de betametasona no afectó significativamente las tasas de infección materna o

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

neonatal periparto, pero tampoco aumento la tasa de hipoglucemia neonatal, una complicación neonatal prematura tardía común.

De acuerdo con la distribución de expuestos y no expuestos a corticoides antenatales, en las gestaciones únicas la mayor proporción de pacientes se encontraba en el grupo de expuestos y en las gestaciones múltiples la mayor proporción de pacientes se encontraba en los no expuestos a corticoide antenatal.

En las gestaciones únicas y gemelares la mayor proporción fueron adultos jóvenes, primigestantes, con sobrepeso u obesidad tipo I y II. El trastorno hipertensivo gestacional y el trabajo de parto pretérmino fueron las condiciones clínicas maternas más frecuentes, siendo esto consistente con la literatura científica debido a que estas son las principales causas de amenaza de parto pretérmino, más de dos docenas de ensayos aleatorizados han confirmado que un curso de terapia prenatal con corticosteroides administrado a mujeres con riesgo de parto prematuro, antes de las 34 semanas, redujo la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria, junto la mortalidad neonatal. También mejora la estabilidad circulatoria en los recién nacidos prematuros, lo que da lugar a tasas más bajas de hemorragia intraventricular, isquemia miocárdica, insuficiencia renal, sepsis y enterocolitis necrosante en comparación con los recién nacidos prematuros no expuestos (2).

En las gestaciones únicas la mayor proporción la vía del parto fue la cesárea y en las gestaciones múltiples todos fueron vía cesárea; teniendo mayor riesgo de dificultad respiratoria del recién nacido la cesárea planificada según la literatura, aumentó las tasas de traslado a la unidad de cuidados intensivos neonatales del 5,2 % al 9,8 % ( $p < 0,001$ ). El riesgo de trastornos pulmonares (taquipnea transitoria del recién nacido y síndrome de dificultad respiratoria) aumentó del 0,8 % al 1,6 % ( $P = 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en los riesgos de puntuación de Apgar baja y síntomas neurológicos en ingresos

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoideas Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

a la unidad neonatal por diferentes patologías que generan aumento de costos y complicaciones a corto y largo plazo que impactan en la salud perinatal (35) (36).

Al comparar las características de los expuestos y los no expuestos a corticoide antenatales en el grupo de gestaciones únicas se encontró una mayor proporción de gestantes con ruptura prematura de membranas en los no expuestos, debido a que en cuando se presentan este tipo de patologías se restringe el uso de corticoide; relacionado con los recién nacidos fue menor la edad gestacional en el grupo de expuestos, lo cual favorece la presencia de complicaciones debido a que a menor edad gestacional mayor riesgo de complicaciones, Los recién nacidos prematuros tardíos corren el riesgo de sufrir, incluido el síndrome de dificultad respiratoria. Aunque el uso de corticosteroides prenatales antes de las 34 semanas de gestación es una práctica estándar para mujeres con alto riesgo de parto en los próximos 7 días (2). En el grupo de gestaciones múltiples se encontró una mayor proporción de paridad número dos y diabetes gestacional en los no expuestos y el trastorno hipertensivo del embarazo fue superior en el grupo de los expuestos.

Relacionado con la exposición a corticoide, en las gestaciones únicas y múltiples la mayor proporción recibió dos dosis y el tiempo promedio entre la aplicación del corticoide y el parto fue de 1 día para gestaciones únicas y 2 días para múltiples; la razón para que la mayor proporción sea de dos días y si esto disminuye o aumenta el efecto esperado y si es posible la acción esperada del corticoide en estos tiempos de uno y dos días previo al parto. Esto último no permitió realizar el análisis relacionado con la asociación entre el tiempo de aplicación del corticoide y la aparición de complicaciones en el recién nacido, además de las diferencias entre los grupos de comparación entre expuestos y no expuestos.

En los recién nacidos producto de gestaciones únicas la dificultad respiratoria (incluye la taquipnea respiratoria de recién nacido y el síndrome de distrés respiratorio), la ictericia neonatal y la dificultad

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

para alimentarse fueron las complicaciones más frecuentes; en el grupo de gestaciones múltiples estas complicaciones también fueron las más frecuentes; sin embargo, la tercera más frecuente fue la hipoglicemia neonatal. En esta parte describir las complicaciones más frecuente en recién nacidos pretérminos ampliar el tema de quién tiene más riesgo de hipoglicemia neonatal, para concluir que puede estar más relacionado los desenlaces con patologías durante la gestación tales como . La hipoglucemia neonatal también se ha relacionado con retrasos en el desarrollo, pero la relación no es concluyente (3). Dado que aproximadamente el 70 % de los nacimientos prematuros ocurren entre las 34 y las 36 semanas de gestación, lo que representa el 7,5 % de todos los nacimientos, la implementación de uso de corticoides prenatales, tiene consecuencias potencialmente de gran alcance con beneficios inciertos a largo plazo. No está claro si la administración de corticoides en gestaciones gemelares confiere los mismos beneficios de reducción de la morbilidad respiratoria, así como los efectos de la hipoglucemia que se observan en embarazos únicos (4). No recopilamos datos sobre los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo. Sin embargo, no se informaron eventos adversos relacionados con la hipoglucemia, que no se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los expuestos y no expuestos a corticoides antenatales entre las 34.0 a 36.6 semanas de gestación relacionado con hipoglicemia neonatal, ni relacionadas con severidad respiratoria neonatal; excepto la diferencias en la presencia de sepsis neonatal en los embarazos gemelares siendo superior en los expuestos; sin embargo, es necesario ampliar los estudios relacionados con el uso de corticoides antenatales en estas edades gestacionales debido a que los hallazgos de este estudio se pueden estar afectando posiblemente por las diferencias entre las características entre los grupos de comparación de expuestos y no expuestos. En consecuencia, es necesario ampliar más estudios relacionados con el uso de corticoides en estas edades gestacionales.

## **18. FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

La administración de corticosteroides prenatales desde las 34.0 a las 36.6 semanas de gestación disminuye el riesgo de dificultad respiratoria neonatal pero aumenta el riesgo de hipoglucemia neonatal, Según la literatura en nuestro trabajo no encontramos relación con este desenlace perinatal, Los impactos a largo plazo de la administración prenatal de corticosteroides entre las 34.0 y las 36.6 Semanas de gestación son inciertos. La en nuestro estudio administración de betametasona no afectó significativamente las tasas de infección materna o neonatal periparto, pero tampoco aumento la tasa de hipoglucemia neonatal, una complicación neonatal prematura tardía común. No recopilamos datos sobre los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo de los neonatos. Sin embargo, no se informaron eventos adversos relacionados con la hipoglucemia, que no se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria.

En Colombia, los recién nacidos prematuros tardíos tienen el riesgo de sufrir morbilidades significativas, entre ellas el síndrome de dificultad respiratoria, ya que la maduración pulmonar continua a lo largo del periodo prematuro tardío hasta la primera infancia. El uso de corticoides prenatales antes de las 34 semanas de gestación es una práctica estándar clínica para mujeres con elevado riesgo de parto (64). Este manejo clínico no se recomienda para mujeres durante el periodo prematuro tardío porque no existe ensayos clínicos controlados que apoyen el uso de esta técnica. Con este trabajo vimos el comportamiento de uso de este medicamentos en población colombiana. Pocos ensayos sobre glucocorticoides prenatales han incluido información sobre la hipoglucemia neonatal. Sin embargo nuestro trabajo no mostró diferencias significativas entre los grupos en las tasas de hipoglucemia neonatal.

Este estudio tiene algunas limitaciones. se trata de un estudio de cohorte retrospectivo a de un hospital universitario de cuarto nivel, el número de la población del estudio fue relativamente pequeña en

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

comparación con otros estudios internacionales. Pese a esto se tuvo una adecuada muestra. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre el grupo de exposición a corticoide y el de no exposición tanto en embarazos múltiples como gemelares.

## **19. CONCLUSIONES**

- La exposición a corticosteroides prenatales en recién nacidos únicos y gemelos durante el período prematuro tardío no se asocia con mayores probabilidades de hipoglucemia. En nuestra población, varias condiciones clínicas maternas y neonatales no cambian la relación estadística significativa entre administración de corticoide y hipoglicemia neonatal. No recopilamos datos sobre los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo. Sin embargo, no se informaron eventos adversos relacionados con la hipoglucemia, que no se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria.
- la administración de betametasona prenatal en mujeres con riesgo de parto prematuro tardío no disminuyó significativamente la tasa de complicaciones respiratorias en los recién nacidos. Pero La administración de betametasona tampoco aumentó significativamente la tasa de hipoglucemia neonatal pero no las tasas de otras complicaciones maternas o neonatales.
- El impacto de los corticosteroides prenatales prematuros tardíos sobre el desarrollo neurológico y otros resultados a largo plazo sigue siendo incierto por lo que recomendamos la realización de más estudios y la realización de un adecuado seguimiento de los recién nacidos en nuestro estudio.
- Para las mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino entre las 34,0 y las 36,6 semanas de gestación, recomendamos considerar los corticosteroides prenatales basándose en la discusión con las pacientes sobre los daños absolutos y los beneficios específicos de la semana gestacional.
- La evidencia sugiere que la administración prenatal de corticosteroides durante la gestación prematura se asocia con una reducción de la morbilidad y mortalidad perinatal. El equilibrio de los beneficios y daños absolutos de la administración prenatal de corticosteroides cambia en la gestación prematura tardía en comparación con edades gestacionales más tempranas.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

## 20. BIBLIOGRAFÍA

1. Hibbard JU,WI,SL,GK,HS,HM.&ZJ. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2010;; p. 304(4), 419.
2. Gyamfi-Bannerman Ct. Antenatal betamethasone for woman at risk for late preterm delivery. New England Journal of Medicine. : p. 1311-1320.
3. Ben-David A. Does antenatal steroids treatment in twin pregnancies prior to late preterm birth reduce neonatal morbidity? Evidence from a retrospective cohort study: Archives of Gynecology and Obstetrics ; 2020.
4. Vieira LA. Late preterm antenatal corticosteroids in singleton and twin gestations: a retrospective cohort study New York City: BMC Pregnancy and Childbirth; 2022.
5. Cynthia Gyamfi-Bannerman 1  
EAT1SCB1ATNT1UMR1GRS1DJR1DSM1EASC1JMTJ1EKC1AMP1RSG1GK. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery: N Engl J Med.; 2016.
6. Opinion C. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation..
7. McGoldrick E SFPRDS. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. : p. 12:CD004454.
8. Smolders-de Haas H NJSBea. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up.. Pediatrics. 1990;; p. 86:65.
9. Bonanno C WR. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol. 2009;; p. 200:448.
10. Subeen Hong. Effects of antenatal corticosteroids in twin neonates with late preterm birth (ACTWIN [Antenatal Corticosteroids in TWIN late preterm neonates] trial): study protocol for a randomized controlled trial: BMC Pregnancy and Childbirth; 2019.
11. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol. 1995;; p. 173:254.
12. Polk DH, Ikegami M, al e. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. Am J Obstet Gynecol. 1997;; p. 176:308.
13. WHO. recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2015 Global Recommendations. [Online]; 2015. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-bir](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-bir).
14. Department of Health and Human Services PHS. Report on the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. En: U.S.: NIH Pub ; November 1994 p. 95-3784.
15. Vidaeff AC, Gilstrap LC3, Alcorn JL. In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. J Matern Fetal Neonatal Med. 2004;; p. 15:155.

16. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg L. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Pediatric Perinat Epidemiol.* 2013;; p. 27:452.
17. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;; p. 179:1120.
18. Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, Et. al.. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;; p. 202:263.
19. Sotiriadis A, McGoldrick E, Makrydimas G, et. al.. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;; p. 12:CD006614.
20. Kolas T, Saugstad OD, Daltveit AK, et. al.. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;; p. 195:1538.
21. Tutdibi E, Gries K, Bücheler M, et. al.. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. *Pediatrics.* 2010;; p. 125:e577.
22. ACOG. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Antenatal-Corticosteroid-Administration-in-the-Late-Preterm-Period>. [Online]; 2022.
23. WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth,12/08/2022>. [Online]; 2022.
24. Rodríguez M, Vera C, Carvajal J. Impacto de una dosis de rescate de corticoides antenatales: estudio clínico placebo-controlado randomizado multicéntrico. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2009; 74(2): p. 127-129.
25. Brownfoot FC, Gagliardi D, Bain E, et al.. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst.* 2013;; p. CD006764.
26. Moore LE, Martin JNJ. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol.* 2001;; p. 21:456.
27. Morrison JC, Whybrew WD, Bucovaz ET, Schneider JM. Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;; p. 131:358.
28. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1975;; p. 56:1548.
29. Hodyl NA, Crawford TM, McKerracher L, et. al.. Antenatal steroid exposure in the late preterm period is associated with reduced cord blood neurotrophin-3. *Early Hum Dev.* 2016;; p. 101:57.
30. Katz M, Meizner I, Holcberg G, et. al.. Reduction or cessation of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. *Clinical evaluation Isr J Med Sci.* 1988;; p. 24:5.

31. Derks Jb, Guissani DA, Jenkins SL, et. al.. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol.* 1997;; p. 499 ( Pt 1):217.
32. Miller SL, Supramaniam VG, Jenkin G, et. al.. Cardiovascular responses to maternal betamethasone administration in the intrauterine growth-restricted ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;; p. 201:613.e1.
33. Raju TN MBBDJGJ. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Society Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;; p. 210:406.
34. Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;; p. 180:1283.
35. Gurbuz A, Karateke A, Ozturk G, Kabaca C. Is 1-hour glucose screening test reliable after a short-term administration of antenatal betamethasone? *Am J Perinatol.* 2004;; p. 21:415.
36. Vaisbuch E, Levy R, Hagay Z. The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinat Med.* 2002;; p. 30:287.
37. Fallenstein F, Busch H, Behrens C, Spätling L. The effect of betamethasone administration on uterine motility in pregnancy. A prospective study using four-channel tocography. *J Perinat Med.* 2006;; p. 34:130.
38. Verdurmen KM, Renckens J, Van Laar JO, Oei SG. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: a systematic review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;; p. 68:811.
39. Weyrich J, Müller A, et. al.. Longitudinal progression of fetal short-term variation and average acceleration and deceleration capacity after antenatal maternal betamethasone application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;; p. 212:85.
40. Subtil D, Tiberghien P, Devos P, et. al.. Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: a randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;; p. 188:524.
41. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et. al.. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006;; p. 117:1503.
42. Schwab M, Coksaygan T, Nathanielsz PW. Betamethasone effects on ovine uterine and umbilical placental perfusion at the dose used to enhance fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;; p. 194:572.
43. Edwards A, Baker LS, Wallece EM. Changes in umbilical artery flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Placenta.* 2003;; p. 24:12.
44. Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, et. al.. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;; p. 23:584.

45. Rotmensch s, Liberati M, Celentano C, et. al.. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;; p. 78:768.
46. Polin RA, Denson S, Brady MT, et. al.. Epidemiología y diagnóstico de infecciones asociadas al cuidado de la salud en la UCIN. *Pediatría.* 2012;; p. 129:e1104.
47. Obstetric Co. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;; p. Committee Opinion No. 713: 130:e102.
48. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids>. [Online]; 2022.
49. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;; p. 215:423.
50. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;; p. 115:432.
51. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, et. al.. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;; p. 125:1385.
52. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Eda.* 2005;; p. 90:F211.
53. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, et. al.. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;; p. 3:769.
54. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, et. al.. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015;; p. 385:629.
55. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *BMJ.* 2016;; p. 355:i5044.
56. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, et. al.. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;; p. 331:665.
57. Althabe F, Thorsten V, Klein K, et. al.. The Antenatal Corticosteroids Trial (ACT)'s explanations for neonatal mortality - a secondary analysis. *Reprod Health.* 2016;; p. 13:62.
58. WHO , Oladapo OT, Vogel JP, et. al.. Antenatal Dexamethasone for Early Preterm Birth in Low-Resource Countries. *N Engl J Med.* 2020;; p. 383:2514.
59. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, et. al.. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet.* 1993;; p. 341:339.

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*

60. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et. al.. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;; p. 365:1856.
61. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, et. al.. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;; p. 176:e220483.
62. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;; p. 132:741.
63. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006;; p. 30:81.
64. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery: *Am J Obstet Gynecol* ; 2016.
65. Practice Bulletin No. 169. Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies.: *Obstet Gynecol.*; 2016.
66. Vaz A. Effect of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm singletons and twins: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 2017.
67. Melamed N. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth: *AJOG*; 2016.
68. Ballabh P. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy: *ASCPT*; 2002.
69. Cynthia Gyamfi-Bannerman 1  
EAT1SCB1ATNT1UMR1GRS1DJR1DSM1EASC1JMTJ1EKC1AMP1RSG1GK. Antenatal  
Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery: *N Engl J Med.*; 2016.
70. Alexandra H McKinzie 1 ZY2ET3JKD2RST4SKQ1ER4LSH5DMH6. Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids?: *Am J Obstet Gynecol*; 2021.
71. VELAZQUEZ QUINTANA NI, MASUD YUNES ZARRAGA JL, AVILA REYES R. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro: *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*; 2004.
72. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B, Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and teh imparct on neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021; 3(5).

*Resultados Perinatales En Recién Nacidos Que Recibieron Corticoides Antenatales Entre Las 34.0 A 36.6 Semanas De Gestación, En Embarazos Únicos y Gemelares.*