

ORIGINAL

## Morbimortalidad neonatal en un entorno de baja adherencia a corticosteroides prenatales

Rene O. Pérez-Ramírez<sup>a</sup>, Juan Carlos Lona-Reyes<sup>a,b,\*</sup>, Cesar A. Ochoa-Meza<sup>a</sup>,  
Larissa M. Gómez-Ruiz<sup>a</sup>, Ruth Y. Ramos-Gutiérrez<sup>a</sup>, E. Elizabeth Camarena-Pulido<sup>a</sup>  
y J. Antonio Gallegos-Marín<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, División de Pediatría, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México

Recibido el 1 de agosto de 2018; aceptado el 21 de noviembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Mortalidad neonatal;  
Sepsis neonatal;  
Síndrome de distrés  
respiratorio neonatal;  
Hemorragia  
intraventricular  
cerebral

### Resumen

**Introducción:** Los corticosteroides prenatales disminuyen la morbilidad neonatal, sin embargo, existen pocos estudios en países en vías de desarrollo, con resultados no consistentes. El objetivo fue cuantificar la frecuencia del uso de corticosteroides prenatales y estimar su efecto en la morbilidad de recién nacidos prematuros.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo; se seleccionaron los recién nacidos prematuros de un censo realizado entre enero de 2016 y agosto de 2017. De los expedientes maternos se registró el uso de corticosteroides; y de los expedientes de los neonatos se indagó las variables dependientes. La asociación se analizó con regresión logística, ajustada a la edad gestacional y el peso.

**Resultados:** Se estudiaron 1.083 prematuros, el 53,3% de género masculino; la edad gestacional promedio fue 33,4 semanas. Recibieron corticosteroides el 42%, con latencia  $\geq 24$  horas el 23,6% y  $\geq 48$  horas el 13,8%. Presentaron síndrome de dificultad respiratoria el 35% (379/1083), sepsis neonatal temprana el 4,4% (48/1083), sepsis neonatal tardía el 10,7% (116/1083), hemorragia intraventricular el 15,1% (137/908), enfermedad pulmonar crónica el 51,4% (165/321) y muerte el 22,3% (242/1083). Los corticosteroides prenatales disminuyeron el riesgo de muerte en menores de 34 semanas (OR: 0,63, IC 95%: 0,40-0,98); el decremento fue mayor si presentaron latencia  $\geq 48$  horas (OR: 0,40; IC 95%: 0,20-0,80). El resto de variables dependientes no se modificó por la intervención.

**Conclusiones:** El 42% de los prematuros recibe corticosteroides prenatales. En menores de 34 semanas se observó una disminución del riesgo de muerte sin modificación en la morbilidad. © 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carloslona5@hotmail.com](mailto:carloslona5@hotmail.com) (J.C. Lona-Reyes).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.011>

1695-4033/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Neonatal mortality;  
Neonatal sepsis;  
Neonatal respiratory  
distress syndrome;  
Cerebral  
intraventricular  
haemorrhage

## Neonatal morbidity and mortality associated with low adherence to prenatal corticosteroids

### Abstract

**Introduction:** Prenatal corticosteroids reduce neonatal mortality and morbidity; however, there are few studies in developing countries, and with inconsistent results. The purpose of this study was to quantify the frequency of the use of prenatal corticosteroids and to estimate its effect on the morbidity and mortality of premature newborns.

**Methods:** A retrospective cohort study was performed on premature newborns selected from a census conducted between January 2016 and August 2017. The use of corticosteroids was taken from the maternal records, and the dependent variables from the neonatal records. An analysis was made of the relationship using logistic regression, adjusted to gestational age and weight.

**Results:** The study included 1083 premature infants of which 53.3% were male. The mean gestational age was 33.4 weeks. Corticosteroids were received by 42%, with latency  $\geq 24$  hours in 23.6% and  $\geq 48$  hours in 13.8%. Respiratory distress syndrome was observed in 35% (379/1083), early neonatal sepsis in 4.4% (48/1083), late neonatal sepsis in 10.7% (116/1083), intraventricular haemorrhage in 15.1% (137/908), chronic lung disease in 51.4% (165/321), and death in 22.3% (242/1083). Prenatal corticosteroids decreased the risk of death in children under 34 weeks (OR 0.63, 95% CI 0.40-0.98). The decrease was greater if they presented with latency  $\geq 48$  hours (OR 0.40, 95% CI 0.20-0.80). The rest of the dependent variables were not modified by the intervention.

**Conclusions:** In preterm infants, 42% received antenatal corticosteroids. In those with less than 34 weeks, there was a decrease in the risk of death without changes in morbidity.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En las últimas décadas, en el ámbito mundial, el riesgo de muerte durante el periodo neonatal ha disminuido en un 28%, de 33,2 a 23,9 muertes por 1.000 nacidos vivos<sup>1</sup>; sin embargo, el número de eventos sigue siendo mayor en países de bajos recursos económicos<sup>2</sup>. Entre las intervenciones sugeridas durante el trabajo de parto para reducir la mortalidad neonatal se encuentra el uso de corticosteroides prenatales<sup>3</sup>.

La administración del medicamento se recomienda principalmente en madres de productos menores de 34 semanas de gestación<sup>4-6</sup>, pero aun en recién nacidos (RN) prematuros tardíos se han descrito efectos beneficiosos<sup>7,8</sup>. Se ha observado que su administración disminuye de forma significativa el riesgo de muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, infecciones sistémicas<sup>9-11</sup>, alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral<sup>12</sup>, pero la mayoría de estudios se han realizado en países del primer mundo, por lo que los resultados en países en vías de desarrollo podrían ser diferentes<sup>9,13</sup>.

Los corticosteroides que atraviesan la barrera fetoplacentaria, y que pueden ser utilizados, son betametasona y dexametasona<sup>5,14-16</sup>; su mayor efecto se presenta después de 24 a 48 horas de su administración<sup>6</sup>, pero en ocasiones se han utilizado esquemas incompletos o con un intervalo corto de dosificación, con resultados inconsistentes<sup>17</sup>.

El objetivo de este estudio fue medir la frecuencia del uso de corticosteroides prenatales y estimar su efecto sobre

la morbimortalidad de RN pretérmino en una unidad de cuidados neonatales del occidente de México.

## Métodos

Se realizó estudio de cohorte retrospectivo, en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (HCGJIM), de la Ciudad de Guadalajara, Jalisco. La institución otorga servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos. El servicio de obstetricia está integrado por el área de toco-cirugía (12 camas, 3 quirófanos y 3 salas para la atención de partos) y hospitalización (91 camas); el servicio de neonatología cuenta con 18 cunas de terapia intensiva neonatal y 57 cunas de terapia intermedia.

Los pacientes estudiados fueron seleccionados de una cohorte registrada entre el 25 de enero de 2016 y el 31 de agosto de 2017, la cual contiene información demográfica, clínica, de morbimortalidad de todos los nacidos en la institución (fecha de nacimiento, género, peso, edad gestacional, valoración de Apgar a los 5 minutos de vida, vía de nacimiento, uso de antibióticos prenatales, muerte durante la hospitalización, causa de muerte, factores de riesgo maternos para la infección y edad materna).

Del total de la muestra se seleccionaron para el estudio los RN con edad gestacional menor a 37 semanas y que fueron ingresados; no se estudiaron neonatos procedentes de otras unidades hospitalarias o que hubieran nacido fuera del periodo de estudio. La estimación del tamaño de la muestra se realizó con la intención de identificar una OR de 0,5<sup>9</sup>, y conociendo que en la institución la prevalencia de muerte

en RN hospitalizados es del 12,5%<sup>18</sup> se utilizó un alfa de 0,05 y potencia de 0,80.

De forma retrospectiva se indagó en los expedientes maternos la prescripción y administración de corticosteroides prenatales (tipo de corticosteroides, posología, número de dosis y periodo de latencia; se definió como periodo de latencia al número de horas transcurridas entre la administración de la primera dosis y el nacimiento). La prescripción del medicamento se realizó por los médicos gineco-obstetras en función de las recomendaciones de las Guías de práctica clínica de la Secretaría de Salud (betametasona o dexametasona 2 dosis intramusculares de 12 mg en un intervalo de 12 a 24 horas)<sup>19</sup>.

De los expedientes de los neonatos se averiguó si presentaron durante su estancia hospitalaria: SDR, HIV, sepsis neonatal temprana (SNTe), sepsis neonatal tardía (SNTa) y enfermedad pulmonar crónica (EPC).

## Definiciones

La información sobre las variables SDR, HIV, SNTe, SNTa y EPC fueron obtenidas del expediente clínico, siendo los médicos tratantes quienes realizaron el diagnóstico, orientado por las siguientes definiciones:

- Síndrome de dificultad respiratoria: dificultad respiratoria progresiva desde los primeros minutos de vida, con incremento en las necesidades de oxígeno y con manifestaciones radiográficas asociadas a la disminución de la tensión de la superficie alveolar.
- Hemorragia intraventricular: sangrado confinado al sistema ventricular cerebral; el diagnóstico se realizó mediante rastreo ultrasonográfico por el médico radiólogo y el grado de severidad se clasificó de acuerdo a la clasificación de Papille.
- Sepsis neonatal: presencia de crecimiento microbiano en cultivos de sangre o de líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con datos clínicos sugestivos de infección. Cuando la bacteria aislada en sangre o LCR fue *Staphylococcus* coagulasa negativa se requirieron 2 o más hemocultivos positivos o estudio citoquímico de LCR con leucocitos y glucosa anormales. Si la sepsis se presentó en las primeras 72 horas de vida se clasificó como temprana y el resto tardías.
- Enfermedad pulmonar crónica: dependencia de oxígeno a las 36 semanas de vida posmenstrual o al alta hospitalaria en prematuros menores de 32 semanas; en pacientes de 32 o más semanas de gestación se diagnosticó si hubo dependencia de oxígeno por más de 28 días de vida.
- Causa de la muerte (causa básica): es la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron a la muerte; esta fue analizada por 3 neonatólogos pediatras; la causa fue asignada si 2 o más de estas evaluaciones eran concordantes.

## Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo para el total de la muestra y posteriormente la cohorte se clasificó en función del antecedente de corticosteroides prenatales. De las variables cualitativas se cuantificaron frecuencias y porcentajes; de

las variables cuantitativas se estimaron media, desviación estándar (DE) y rangos. Para comparar proporciones se usó la prueba Chi cuadrado y para medias la prueba «t» de Student o prueba exacta de Fisher; se consideró significación estadística cuando se obtuvo un valor de  $p < 0,05$ .

El análisis de asociación entre corticosteroides prenatales y las variables dependientes se realizó con prueba Chi cuadrado, posteriormente se efectuó regresión logística, ajustando los grupos en función del peso y la edad gestacional. El análisis se realizó para el total de la muestra y para el subgrupo de pacientes < 34 semanas. Para evaluar la influencia de los corticosteroides a través del tiempo se realizó análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y se usó prueba Log Rank para contraste de hipótesis.

Se utilizó programa IBM SPSS Statistics Versión 20. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HCGJIM, con registro 0184/17.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se ingresaron 1.083 prematuros, el 53,3% (n = 577) fueron de género masculino, el 46,4% (n = 503) femenino y 3 presentaron genitales ambiguos. El promedio de edad gestacional fue de 33,4 semanas (máxima 36,6, mínima 24, DE 2,73); el 46,6% (n = 505) fueron menores de 34 semanas y el 25,3% (n = 274)  $\leq 32$ . La media de peso al nacer fue de 1.765,1 g (máximo 3.775, mínimo 410, DE: 606,8). El 70,7% (n = 766) nació por cesárea.

Recibió corticosteroides prenatales el 42% (455/1083), dexametasona el 76,9% (n = 350) y betametasona el 23,1% (n = 105); solo en el 61,3% (279/455) se administró el esquema completo. En menores de 34 semanas de gestación se prescribió corticosteroides al 53,7% (271/505).

Presentaron SDR el 35% (n = 379), SNTe el 4,4% (n = 48) y SNTa el 10,7% (n = 116). Se realizó ultrasonograma transfontanelar al 83,8% (n = 908), y se identificó HIV en el 15,1% (137/908), fueron grado I, II, III y IV el 33,5%, 27%, 23,4% y 16,1% respectivamente.

El 29,6% (n = 321) tuvo  $\geq 28$  días de estancia hospitalaria; en este grupo el 51,4% (165/321) presentó EPC; en los prematuros egresados antes de los 28 días de vida se descartó el diagnóstico, ya que todos se egresaron sin oxígeno suplementario.

La mortalidad fue del 22,3% (n = 242), las principales causas fueron enfermedades infecciosas en el 28,9% (n = 70), síndrome de dificultad respiratoria en el 23,6% (n = 57), malformaciones o enfermedades genéticas en el 20,7% (n = 50) y HIV en el 8,7% (n = 21).

En la comparación de subgrupos según su edad gestacional (< 28 semanas [n = 50], 28 a 32 semanas [n = 224], 32,1 a 33,9 semanas [n = 231] y  $\geq 34$  semanas [n = 578]) se observó diferencia significativa en la mortalidad (94%, 44,2%, 17,3%, 9,7%,  $p < 0,001$ ); SDR (76%, 77,2%, 38,5%, 13,7%,  $p < 0,001$ ); EPC en  $\geq 28$  días de vida (42,9%, 56%, 21,2%, 7,6%,  $p < 0,001$ ) y HIV (66,7%, 35,7%, 9,3%, 6,1%,  $p < 0,001$ ).

Al comparar las características clínicas y demográficas en función de la administración de corticosteroides prenatales se identificó que quienes recibieron la intervención cursaron con menor edad gestacional y peso al nacimiento; también fue más frecuente el nacimiento por cesárea o la presencia de factores de riesgo maternos para infección (infección

**Tabla 1** Características clínicas y demográficas de recién nacidos prematuros hospitalizados, en función de la administración de corticosteroides prenatales

	Con corticosteroides n = 455	Sin corticosteroides n = 628	p
Peso (gramos, media) <sup>a</sup>	1.599,3	1.884,9	< 0,001
Edad gestacional (semanas, media) <sup>a</sup>	32,66	33,87	< 0,001
Escala de Apgar 5 minutos (media) <sup>a</sup>	8,03	7,86	0,11
Género masculino (%) <sup>b</sup>	53,8	52,9	0,33
Nacimiento por cesárea (%) <sup>b</sup>	77,4	65,9	< 0,001
Factores de riesgo materno <sup>b,c</sup> (%)	41,8	15,8	< 0,001

<sup>a</sup> «t» de Student.<sup>b</sup> Chi-Cuadrado.<sup>c</sup> Factores de riesgo maternos para infección: infección urinaria, corioamnionitis, rotura prematura de membranas o fiebre durante el trabajo de parto.**Tabla 2** Morbimortalidad en recién nacidos prematuros hospitalizados en función del uso de corticosteroides prenatales

	Corticosteroides prenatales n = 455	Sin corticosteroides n = 628	p <sup>a</sup>
Síndrome de dificultad respiratoria (%)	43,5	28,8	< 0,001
Sepsis neonatal temprana (%)	5,5	3,7	0,15
Sepsis neonatal tardía (%)	12,1	9,7	0,21
Hemorragia intraventricular (%)	17,9	12,9	0,04
Displasia broncopulmonar (%)	24,0	15,2	0,001
Mortalidad (%)	25,3	20,2	0,04

<sup>a</sup> Chi-cuadrado.**Tabla 3** Morbimortalidad de recién nacidos prematuros hospitalizados y en subgrupo de menores de 34 semanas en función del uso de corticosteroides prenatales (ajustado por edad gestacional y peso al nacimiento mediante regresión logística)

	Total de la muestra n = 1.083 OR (IC 95%)	Menores de 34 semanas n = 505 OR (IC 95%)
Síndrome de dificultad respiratoria	1,16 (0,85-1,57)	1,25 (0,84-1,87)
Sepsis neonatal temprana	1,53 (0,84-2,77)	1,05 (0,44-2,48)
Sepsis neonatal tardía	1,09 (0,73-1,62)	1,08 (0,66-1,77)
Hemorragia intraventricular <sup>a</sup>	0,81 (0,53-1,23)	0,76 (0,47-1,25)
Displasia broncopulmonar <sup>b</sup>	0,94 (0,59-1,50)	1,02 (0,59-1,80)
Mortalidad	0,73 (0,52-1,04)	0,63 (0,40-0,98)

<sup>a</sup> Solo se incluyeron los pacientes con ultrasonograma transfontanelar (n = 908/n = 431).<sup>b</sup> Solo se incluyeron los pacientes mayores de 28 días de vida (n = 321/n = 226).

urinaria, corioamnionitis, rotura prematura de membranas o fiebre durante el trabajo de parto) (tabla 1).

Al analizar la frecuencia de SDR, SNTe, SNTa, HIV, EPC y muertes en función del uso de corticosteroides prenatales, cualquiera que fuera el esquema o posología, no se observó efecto protector, incluso, hubo mayor ocurrencia de SDR, HIV y muerte en los pacientes con corticosteroides (tabla 2). Al analizar la intervención ajustada por edad gestacional y peso al nacimiento, para el total de la muestra y en subgrupo de menores de 34 semanas de gestación, solo se identificó disminución de la mortalidad (37%) en menores de 34 semanas (tabla 3).

Entre los pacientes con la intervención, el 51,9% (236/455) tuvo periodos de latencia  $\geq 24$  horas, y solo el 32,9% (150/455)  $\geq 48$  horas; con la información del expediente clínico en 32 pacientes no fue posible estimar la latencia. Al comparar pacientes con corticosteroides con latencia  $\geq 48$  y sin medicamento se observó disminución del

riesgo de muerte (60%) en menores de 34 semanas de gestación, sin efecto sobre el resto de variables dependientes (tabla 4), también se observó tendencia a un efecto protector de HIV grado III y IV en pacientes < 34 semanas (OR: 0,35, IC 95%: 0,11-1,07; p = 0,06). Al analizar las variables dependientes en función de un periodo de latencia  $\geq 24$  horas, no hubo diferencias a los resultados de comparar pacientes con y sin corticoides.

No se observaron diferencias significativas en morbilidad, al comparar pacientes que recibieron betametasona o dexametasona con latencia  $\geq 48$  horas, sin embargo fueron pocos pacientes.

Mediante análisis de Kaplan-Meier se evaluó el efecto del uso de corticosteroides prenatales sobre la supervivencia en pacientes prematuros hospitalizados en el HCGJIM, y se observó que el mayor beneficio de la intervención se registra en pacientes menores de 34 semanas con periodos de latencia  $\geq 48$  horas (fig. 1).

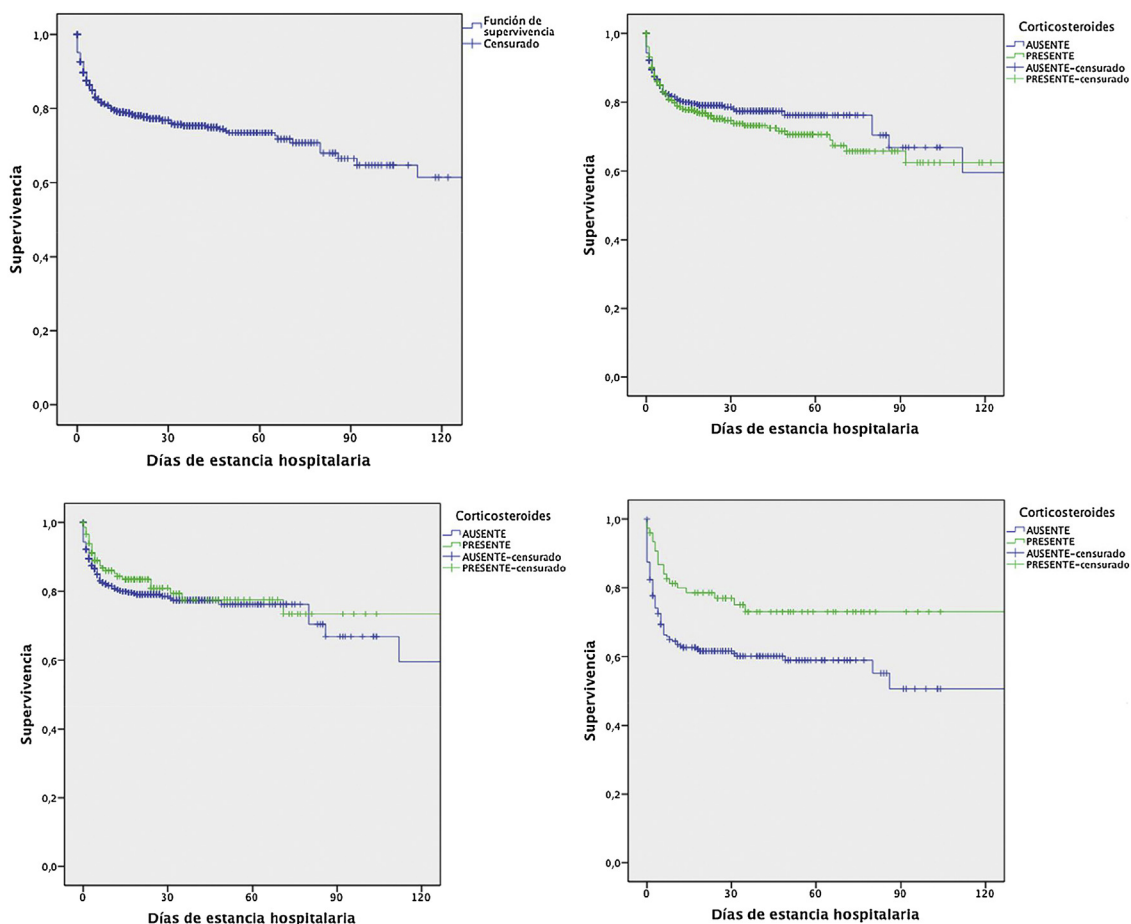
**Tabla 4** Morbimortalidad de recién nacidos prematuros hospitalizados y en subgrupo de menores de 34 semanas en función del uso de corticosteroides prenatales con periodo de latencia  $\geq 48$  horas (ajustado por edad gestacional y peso al nacimiento mediante regresión logística)

	Total de la muestra n = 778 <sup>a</sup> OR (IC 95%)	Menores de 34 semanas n = 310 <sup>a</sup> OR (IC 95%)
Síndrome de dificultad respiratoria	0,89 (0,57-1,40)	0,87 (0,48-1,57)
Sepsis neonatal temprana	1,75 (0,78-3,92)	0,61 (0,13-2,87)
Sepsis neonatal tardía	1,41 (0,83-2,40)	1,62 (0,84-3,12)
Hemorragia intraventricular <sup>b</sup>	0,66 (0,35-1,24)	0,65 (0,31-1,37)
Broncodisplasia pulmonar <sup>c</sup>	1,0 (0,53-1,91)	1,19 (0,56-2,54)
Mortalidad	0,59 (0,35-1,03)	0,40 (0,20-0,80) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Se compararon expuestos a corticoides con latencia completa vs. pacientes sin corticosteroides

<sup>b</sup> Solo se incluyeron los pacientes con ultrasonograma transfontanelar (n = 642/n = 258)

<sup>c</sup> Solo se incluyeron los pacientes con mayores de 28 días de vida (n = 216/n = 142).



**Figura 1** Supervivencia de recién nacidos prematuros hospitalizados en función de la administración de corticosteroides prenatales, con latencia  $\geq 48$  horas, y en subgrupo de pacientes  $< 34$  semanas

Supervivencia de pacientes prematuros hospitalizados (n = 1.083)

RN prematuros con corticosteroides vs. sin corticosteroides (n = 1.083) p = 0,30 (Log Rank)

RN prematuros con corticosteroides con latencia  $\geq 48$  h vs. sin corticosteroides (n = 778) p = 0,34 (Log Rank)

RN  $< 34$  semanas con corticosteroides con latencia  $\geq 48$  h vs. RN  $< 34$  semanas sin corticosteroides (n = 310) p = 0,009 (Log Rank).

## Discusión

A nivel mundial se estima que un 10% de los RN son prematuros<sup>20</sup>, los cuales presentan mayores tasas de morbilidad en comparación con pacientes a término<sup>18</sup>.

En México, de acuerdo a este indicador y a los nacimientos registrados de 2014 a 2016,<sup>21</sup> el promedio anual de RN prematuros es de 237.000.

Desde el año 1972 se informó que en pacientes prematuros los esteroides prenatales disminuyen el riesgo de muerte



neonatal por su efecto inductor de la madurez pulmonar fetal<sup>4,9</sup>, sin embargo, hasta la fecha, la implementación de la recomendación es variable. En este estudio se cuantificó que menos del 50% de los RN prematuros reciben corticosteroides prenatales, el 25,8% reciben esquema completo y solo el 13,8% esquema completo con periodo de latencia  $\geq 48$  horas.

Berrueta et al.<sup>22</sup> observaron que en países de bajos ingresos económicos, a pesar de contar con guías de tratamiento, se administran corticosteroides prenatales del 2% al 44% de las madres de prematuros, y las tasas más bajas se presentan en países de África.

Aleman et al.<sup>23</sup> observaron que en México el 70% de las mujeres con trabajo de parto pretérmino reciben corticosteroides prenatales, siendo menor cuando se presentaron comorbilidades maternas (39% a 62,2%); en El Salvador y Ecuador la frecuencia de su uso fue significativamente mayor.

Roberts et al. estimaron que los corticosteroides prenatales, en comparación con placebo, disminuyen el riesgo de muerte perinatal (RR: 0,72, IC 95%: 0,- 0,89), SDR (RR: 0,66, IC 95%: 0,56-0,77), HIV (RR: 0,55, IC 95%: 0,40-0,76), e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR: 0,60, IC 95%: 0,41-0,88); concluyeron que existe suficiente evidencia para recomendar la intervención, sin embargo, debido a que la mayoría de estudios se realizaron en países desarrollados existe poca evidencia de los resultados en países de bajos recursos económicos, donde la incidencia de infecciones es alta<sup>9</sup>.

Se ha descrito que el máximo beneficio de los corticosteroides se observa si el nacimiento es 24 a 48 horas después de la primera dosis<sup>6,24</sup>. En nuestro estudio, en pacientes < 34 semanas se observó una disminución significativa del riesgo de muerte (37%) con el uso de corticosteroides prenatales, pero al analizar los que además presentaron latencia  $\geq 48$  horas el decremento del riesgo fue mayor (60%); no se observó diferencia significativa en la ocurrencia de SDR, SNTe, SNTa, HIV y EPC.

Es probable que en pacientes del HCGJIM el pobre efecto sobre la morbilidad neonatal esté relacionado con la baja proporción de prematuros que reciben la intervención con periodos de latencia mayores a 24 a 48 horas, pero es necesario evaluar el efecto de otras intervenciones, como son el control prenatal, el tratamiento de comorbilidades maternas, la implementación oportuna de cuidados intensivos neonatales, el uso del factor surfactante y la cafeína profiláctica.

Al evaluar el efecto de la intervención en subgrupos por edad gestacional, sin ajustar a otras variables, se identificó que los RN de 32 a 33,9 semanas de gestación (n=231) presentan el mayor beneficio sobre la mortalidad neonatal (OR: 0,41, IC 95%: 0,20-0,85). No se observó modificación de la morbilidad en ningún subgrupo. Similar a nuestros resultados, Gyamfi-Bannerman et al.<sup>8</sup> no observaron modificación de la mortalidad de prematuros tardíos con el uso de corticosteroides prenatales; sin embargo, sí notaron menor frecuencia de enfermedades respiratorias.

Norman et al.<sup>25</sup> evaluaron el efecto de los corticosteroides prenatales en función del tiempo entre la primera dosis y el nacimiento; observaron mayor efecto sobre la mortalidad cuando el periodo de latencia fue mayor a 24 horas (OR: 0,5; IC 95%: 0,4-0,6), sin embargo, sugieren que con

3 horas puede haber reducción del riesgo (26%). En pacientes con latencias mayores a 7 días no se observó disminución de morbilidad.

Althabe et al.<sup>26</sup>, en países de escasos recursos económicos, no observaron decremento del riesgo de muerte neonatal (RR: 0,96, IC 95%: 0,87-1,06) después de incrementar la aplicación de corticoides prenatales del 10% al 45%, pero en pacientes expuestos la tasa de mortalidad poblacional se incrementó un 12,7% (de 23,9 defunciones/1.000 nacidos vivos a 27,4 defunciones/1.000 nacidos vivos;  $p=0,01$ ). También hubo aumento de infecciones maternas (RR: 1,45; IC 95%: 1,33-1,58).

En un segundo análisis se sugiere que el aumento de la mortalidad se relacionó con defunciones por infecciones bacterianas (RR: 1,36; IC 95%: 1,12-1,65)<sup>27</sup>. En pacientes del HCGJIM se observó que a menor edad gestacional se incrementa el riesgo de muerte por infecciones bacterianas (RR: 1,17; IC 95%: 1,09-1,26), sin mostrar asociación con el uso de corticoides prenatales (RR: 1,34; IC 95%: 0,81-2,20).

Similar a nuestros resultados Sasaki et al.<sup>10</sup> describieron en prematuros < 34 semanas de gestación frecuencia del uso de corticoides del 40,6%; observaron disminución significativa de la mortalidad neonatal, sin decremento del SDR. Al analizar a los pacientes según la vía del nacimiento se identificó que los esteroides prenatales disminuyen el riesgo de SDR en los que nacen por vía vaginal. En pacientes del HCGJIM al ajustar los resultados por la vía de nacimiento no se observó modificación del riesgo de SDR (OR 1,12; IC 95% 0,82-1,53).

Las limitaciones de este estudio son el reducido número de pacientes con esquema de corticosteroides prenatales a dosis completas y con periodos de latencia > 48 horas; dado que solo se incluyeron pacientes prematuros que fueron ingresados al nacimiento, es probable un sesgo de selección, sin embargo el subgrupo de pacientes con edad gestacional < 34 semanas y peso bajo al nacimiento fueron ingresados en su totalidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: A systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Med.* 2011;8:e1001080.
2. Liu L, Hill K, Oza S, Hogan D, Chu Y, Cousens S, et al. Levels and causes of mortality under age five years. En: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Reproductive, maternal, newborn, and child health. Disease control priorities, volumen2, 3.ª ed* Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016. p. 71-83.
3. Gülmözoglu AM, Lawrie TA, Hezelgrave N, Oladapo OT, Souza JP, Gielen M, et al. Interventions to reduce maternal and newborn morbidity and mortality. En: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Reproductive, maternal, newborn, and child health. Disease control priorities., volumen2, 3.ª ed.* Washington (DC): The International Bank

- for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016. p. 115–36.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50:515–25.
  - Riley CA, Boozer K, King TL. Antenatal corticosteroids at the beginning of the 21st century. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56:591–7.
  - Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: Can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:77–82.
  - Gázquez Serrano IM, Arroyos Plana A, Díaz Morales O, Herráiz Perea C, Holgueras Bragado CA. Corticoterapia prenatal y morbilidad del prematuro tardío: estudio prospectivo. *An Pediatr*. 2014;81:374–82.
  - Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016;374:1311–20.
  - Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454.
  - Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500 g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106:81–6.
  - Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal corticosteroids for reducing adverse maternal and child outcomes in special populations of women at risk of imminent preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0147604, 3.
  - Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkrantz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306:2348–58.
  - Vogel JP, Oladapo OT, Pileggi-Castro C, Adejuyigbe EA, Althabe F, Ariff S, et al. Antenatal corticosteroids for women at risk of imminent preterm birth in low-resource countries: The case for equipoise and the need for efficacy trials. *BMJ Glob Health*. 2017;2:e000398, 30.
  - Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102–e109.
  - Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD006764.
  - Skoll A, Boutin A, Bujold E, Burrows J, Crane J, Geary M, et al. No 364-Antenatal corticosteroid therapy for improving neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:1219–39.
  - Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. En: Lockwood CJ, Martin R, editores. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [consultado Oct 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
  - Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, Gómez Ruiz LM, Benítez Vázquez EA, Rodríguez Patino V. Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a neonatal care unit. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116:42–8.
  - Consejo de Salubridad General. Diagnóstico y manejo del parto pretérmino. México: Secretaría de Salud; 2009 (documento en línea; 37 páginas en pantalla) [consultado Mar 2017]. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/063\\_GPC\\_Partopretermino/Parto\\_Pretermino\\_ER\\_CENETEC.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/063_GPC_Partopretermino/Parto_Pretermino_ER_CENETEC.pdf).
  - Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon preterm birth action group born too soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1.
  - Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Población. Natalidad y fecundidad [sitio de internet]. México: INEGI; 2018 [consultado Jul 2018]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/>.
  - Berrueta M, Hemingway-Foday J, Thorsten VR, Goldenberg RL, Carlo WA, Garces A, et al. Use of antenatal corticosteroids at health facilities and communities in low-and-middle income countries. *Reprod Health*. 2016;13:66.
  - Aleman A, Cafferata ML, Gibbons L, Althabe F, Ortiz J, Sandoval X, et al. Use of antenatal corticosteroids for preterm birth in Latin America: Providers knowledge, attitudes and practices. *Reprod Health*. 2013;10:4.
  - Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1377–84.
  - Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: Results from the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr*. 2017;171:678–86.
  - Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, 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;385:629–39.
  - Althabe F, Thorsten V, Klein K, McClure EM, Hibberd PL, Goldenberg RL, et al. The Antenatal Corticosteroids Trial (ACT)'s explanations for neonatal mortality—a secondary analysis. *Reprod Health*. 2016;13:62.