



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

MEDICINA MATERNO FETAL

**“Efectos Secundarios Maternos, Fetales y Neonatales
con el Uso de Glucocorticoides Como Inductores de
Madurez Pulmonar Fetal”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA MATERNO FETAL

P R E S E N T A :

NESTOR ALEJANDRO ZARATE DIAZ

TUTOR DE TESIS:

DR TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ



México, D. F





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO DE
MEDICINA MATERNO FETAL**

TUTOR DE TESIS

DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ

DRA. EMMA KARINA CANTU SEGOVIA

DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA

INDICE



| | |
|----------------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 4 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| JUSTIFICACION | 12 |
| OBJETETIVO | 13 |
| DISEÑO | 14 |
| MATERIAL Y METODOS | 16 |
| RESULTADOS | 17 |
| ANALISIS Y DISCUSION | 23 |
| CONCLUSIONES | 24 |
| REFERENCIAS | 25 |

ANTECEDENTES

La complicación grave del parto pretérmino es el síndrome de dificultad respiratoria siendo la principal causa de mortalidad neonatal temprana y discapacidad por lo que es de importancia conocer el desarrollo pulmonar fetal para comprender como se produce y por que los Corticosteroides funcionan. Este desarrollo se divide en 5 estadios, embrionario, pseudoglandular, Canalicular, Sacular terminal y alveolar, aparece entre el día 22 a 26 posteriores a la concepción como una protuberancia del intestino primitivo anterior en el día 34 la protuberancia se divide en lado izquierdo y derecho, entre la semana 8 y 16 las vías respiratorias bronquiales principales, las unidades respiratorias y los vasos sanguíneos se desarrollan de manera progresiva, entre la semana 17 y 25 las vías respiratorias crecen, se ensanchan y alargan, se forman los bronquiolos terminales con agrandamiento que posterior origina a las unidades funcionales del pulmón los alveolos primitivos, la proximidad de los capilares sanguíneos inicia la interfase aire-sangre necesaria para el intercambio efectivo, dicho intercambio solo se produce en los bronquiolos terminales. Al final del estadio Canalicular se pueden observar los neumocitos tipo I y II en los alveolos, entre la semana 28 y 35 se pueden contar los alvéolos entre la semana 29 y el término el volumen pulmonar aumenta cuatro veces, al nacimiento hay en promedio 150 millones de alvéolos, la mitad del adulto, se produce surfactante. El estadio alveolar continúa hasta dos años después del nacimiento. Los cuerpos lamelares que almacenan surfactante necesario para mantener la estabilidad en el momento de la espiración evitando el colapso de los alveolos aparecen entre la semana 22 y 24, los neonatos prematuros presentan una deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante lo que predispone al síndrome de dificultad respiratoria, como resultado de estos hallazgos y trabajos posteriores los glucocorticoides se convirtieron en el pilar de tratamiento profiláctico del parto pretérmino. ⁽¹⁾.

Liggins en 1969 investigo los efectos de la dexametasona sobre el parto prematuro en fetos de ovejas, encontrando que se producía una mejor distensión de los pulmones en los que se esperaba una mala ventilación, especulo a partir de esta observación que los glucocorticoides desencadenan la síntesis de ácido ribonucleico que codifica las proteínas que participan en la secreción de fosfolípidos o en la degradación de glucógeno, y es en 1972

cuando publica el primer estudio aleatorizado en embarazos menores de 32 semanas con glucocorticoides demostrando una reducción del síndrome de dificultad respiratoria con una mortalidad perinatal cinco veces menor en neonatos de madres tratadas, una sola dosis de glucocorticoide incrementar la secreción de surfactante pulmonar incluso siete días posteriores a su administración, su aplicación forma parte principal de los protocolos de tratamiento en embarazos de alto riesgo ya sea por causas maternas o fetales teniendo un efecto claro en las estadísticas que demuestran la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal. ⁽²⁾

En los consensos realizados en 1994 y 2000 se concluyo que los beneficios de los glucocorticoides sobrepasan ampliamente los riesgos potenciales y que se deben de administrar en todos los embarazos con riesgo de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas. ^(3,4).

En un metanálisis publicado en el año de 1995 se demostró que la administración de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal se asocia no solo a la disminución en la mortalidad neonatal y en el síndrome de dificultad respiratoria si no también la disminución en la hemorragia intraventricular (OR 0.38, IC 95%), en la enterocolitis necrotizante (OR 0.32, IC 95%), síndrome de dificultad respiratoria una disminución global del 50% en el riesgo de (OR 0.35, IC 95%) (5)

En estudios realizados en animales de experimentación se observa que los que los glucocorticoides actúan en la diferenciación de las células epiteliales y del mesenquima pulmonar modificando el desarrollo estructural, la diferenciación de fibroblastos, síntesis - secreción de surfactante en los neumocitos tipo II. El primer paso es la unión de proteínas citoplasmáticas específicas. Las proteínas receptoras del citoplasma tienen afinidad por los glucocorticoides. El complejo glucocorticoide-proteína migra hacia el núcleo de la célula en donde se liga a un segundo receptor proteico; provocando síntesis de proteínas transcribiendo ADN a ARN mensajero. El complejo glucocorticoide receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARN mensajero para la síntesis de proteínas específicas surfactantes B y C, que tienen importante participación en el desarrollo y la función pulmonar. Los glucocorticoides endógenos regulan componentes del surfactante que junto con los fosfolípidos son indispensables para disminuir la tensión superficial en el alvéolo pulmonar. Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular. Esto facilita que el glucocorticoide interactúe con receptores nucleares. La unión al receptor induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN, mayor producción de elastina, colágeno, y adelgazamiento de los tabiques alveolares. El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con lo que se consigue adelgazamiento de los tabiques alveolares para facilitar el intercambio de gases, incremento de la distensibilidad pulmonar fetal, aumento del volumen máximo con mayor volumen pulmonar, disminución de la permeabilidad vascular, mayor depuración de agua. Dicho efecto también promueve la diferenciación y maduración celular en otros órganos y sistemas como el intestino, cerebro, páncreas, piel. (6).

Entre los esteroides sintéticos la betametasona y la dexametasona son los que mayor actividad glucocorticoide con mínima actividad mineralocorticoide, ambos cruzan la barrera placentaria en forma activa con vida media prolongada 36 y 72 horas respectivamente, mayor afinidad por los receptores de glucocorticoides para la betametasona, disminución en la mortalidad neonatal y leucomalacia periventricular (7, 8).

Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios en la madre son: hiperglucemia, eritema facial y palmar, elevación de presión arterial. (5) (9).

La información sobre los posibles efectos secundarios en el feto son poco consistentes y a veces contradictoria, se ha descrito cambios en registro cardiotocográfico, disminución en la percepción de los movimientos fetales y restricción en el crecimiento intrauterino durante su administración asociado probablemente a dosis repetidas. (10).

En la etapa neonatal se ha reportado sepsis y aumento en la mortalidad neonatal. (11,12).

En 1994 el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, los Institutos Nacionales de Salud y la *Consensus Conference* puntualizaron recomendaciones para la administración de glucocorticoides antenatales, el esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas, o 6 mg de dexametasona cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoesteroide es de 24mg. En nuestra experiencia hospitalaria, se realizaron estudios que reportan que 48mg de dexametasona, mejoran el perfil de fosfolípidos en la determinación mediante amniocentesis.

CONTRAINDICACIONES PARA LA ADMINISTRACION DE GLUCOCORTICOIDES:

Fetales son: malformaciones incompatibles con la vida, parto inminente, corioamnioítis, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida de bienestar fetal, y las maternas son cetoacidosis diabética y eclampsia.

Todas las embarazadas con riesgo de parto pretérmino entre las semanas 24 y 34 son candidatas para recibir glucocorticoides. No debe modificarse la decisión de la aplicación por la raza, sexo del feto o disponibilidad de surfactante para administración posnatal.

Todas las pacientes que reciban tratamiento tocolítico para el trabajo de parto pretérmino también son aptas para recibir glucocorticoides. El tratamiento debe realizarse como se mencionó anteriormente con dexametasona o betametasona 24 mg en 48 horas.

El efecto máximo se observa entre las 48 horas y los siete días después de haber iniciado la administración, pero el tratamiento de menos de 24 horas se relaciona también con disminución de la mortalidad neonatal, del síndrome de dificultad respiratoria y de la hemorragia interventricular.

Por ello, deben administrarse glucocorticoides en todos los partos pretérmino, excepto cuando el nacimiento sea inminente.

En pacientes con rotura de membranas, sin signos de corioamnioítis, se recomienda la administración de glucocorticoides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia interventricular.

En embarazos complicados con riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas se aconseja la administración de glucocorticoides, excepto cuando exista una contraindicación materna o la extracción fetal esté indicada por alguna contingencia obstétrica.

No es recomendable la dosis semanal sistemática de glucocorticoides o más de dos esquemas, ya que no ha demostrado tener ventajas, sólo se recomienda el esquema de rescate en pacientes en quienes se sospeche retraso en la madurez pulmonar corroborada por amniocentesis y pruebas de madurez pulmonar, como en el caso de las pacientes diabéticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



Observar y describir cuáles son los principales efectos secundarios maternos, fetales y neonatales que se presentan con la administración de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal en el servicio de Medicina materno fetal del CMN "20 de noviembre del ISSSTE.

JUSTIFICACION

La aplicación de glucocorticoides (dexametasona y betametasona) en mujeres con embarazo de alto riesgo, es práctica cotidiana. Aunque los beneficios sean mayores para el feto y consiguiente para el neonato, no están exentos de experimentar efectos colaterales por uso aplicación. Por lo que es de suma importancia, conocer los principales efectos colaterales maternos, fetales y neonatales que la dexametasona y/o la betametasona ocasionan.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar cuáles son los efectos secundarios maternos, fetales y neonatales con el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal en embarazos de alto riesgo en el servicio de medicina materno fetal del centro médico nacional 20 de Noviembre.

Objetivo específico:

Determinar cuáles son los efectos colaterales más frecuentes que se presentan con el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal en las pacientes del servicio de Medicina materno fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo comprendido de marzo 2011-agosto 2011.

DISEÑO



Se estudiaron a todas las pacientes a las que se les administró betametasona y dexametasona como inductores de madurez pulmonar en el servicio de medicina materno fetal de marzo 2011-agosto 2011. Debido a que en nuestro servicio se da seguimiento a embarazos de alto riesgo, con alta probabilidad de nacimientos pretérmino, la mayoría de nuestras pacientes fueron candidatas a aplicación de dexametasona o betametasona como inductores de madurez pulmonar fetal.

Definición de las unidades de observación

Hiperglucemia: Durante las 1as. 48hs de su administración

Eritema facial y palmar

Movimientos fetales

Cambios en los parámetros de interpretación del registro cardiotocográfico trans-esquema.

Hipertensión materna trans-esquema.

Definición del grupo control

Pacientes que recibieron esquema de inductores de madurez pulmonar sin factor de retraso en la producción de surfactante.

Criterios de inclusión

Pacientes derechohabientes del instituto tratadas en el servicio de medicina materno fetal del Centro Médico “ 20 de noviembre”, a las que se les administró betametasona o dexametasona como inductor de madurez pulmonar fetal con y sin factor de retraso en la producción de surfactante.

Criterios de exclusión

Pacientes que no aceptaron la administración de esteroides como inductor de madurez pulmonar.

Criterios de eliminación

Reacciones adversas graves con la administración de glucocorticoides, que ameritaron suspensión del medicamento. Pacientes en quienes no se pudo observar de manera completa los efectos de los glucocorticoides, por presentar urgencia en interrupción del embarazo.

Definición de variables y unidades de medida

Hiperglucemia materna: Determinación de glucemia pre y postprandial de 2hs, a las 02 y 06 am. (mayor a 120 mg/dl).

Presencia o ausencia de eritema facial y palmar

Número de movimientos fetales durante el día (monitorizadas en hoja especial por la paciente)

Cambios en la interpretación del registro cardiotocográfico durante la aplicación de glucocorticoides (parámetros de interpretación del servicio).

Elevación de presión arterial: Se monitorizó la tensión arterial cada 8hs, durante el tiempo que duró la administración de glucocorticoide (dexametasona o betametasona), verificando cambios respecto a los niveles basales.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó la recolección de datos directamente del expediente clínico. Las pacientes a las cuales se les aplicó glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar fetal, se les realizó seguimiento diario, en hoja de enfermería donde se anotaron glucometrías, tensión arterial, así como eventos relacionados a la administración de medicamentos: por ejemplo eritema facial y/o palmar. Así también se les realizó registro cardiotocográfico, donde se monitorizó la frecuencia cardíaca fetal y movimientos fetales entre otros. Todos estos datos se registraron directamente en el expediente clínico. Se asignó aleatoriamente la administración del inductor, de acuerdo a la disponibilidad hospitalaria del medicamento.

Se trata de un estudio de cohorte.

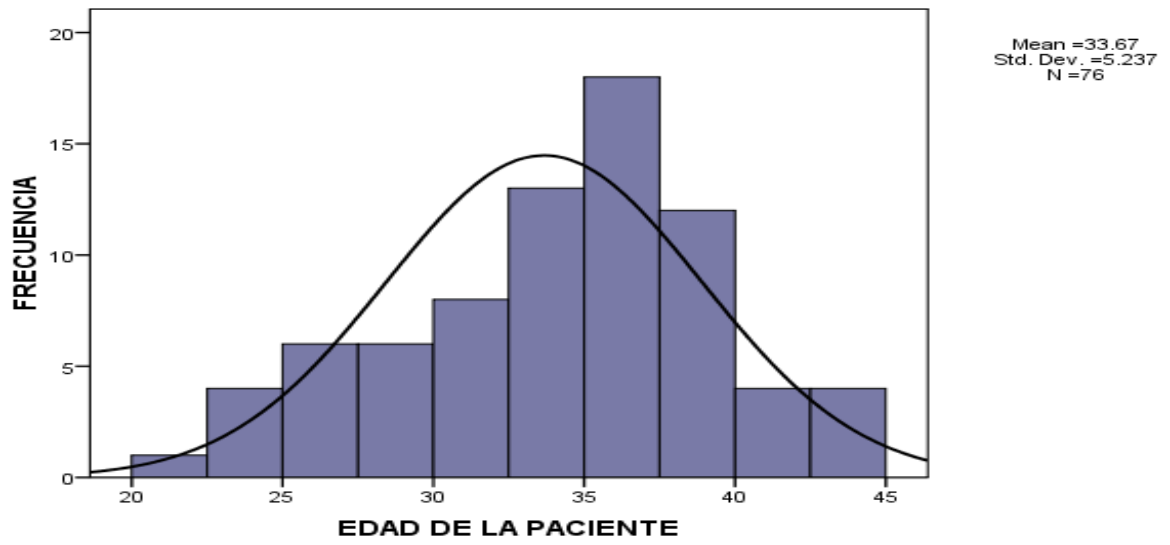
El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete SPSS 16.0, se reportaron medidas de tendencia central al asumir que las variables tengan una distribución normal, se calculó la prevalencia de efectos colaterales.

Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS

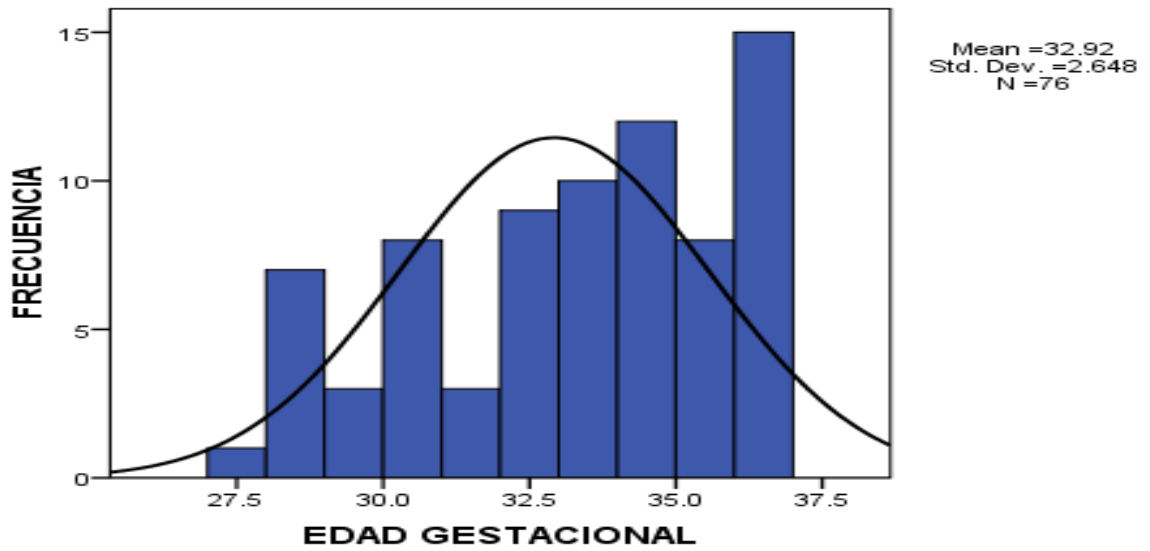
Se ingresaron un total de 76 pacientes, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión, la edad promedio al momento del estudio fue 33.6 años (+- 5.2) (Gráfica 1), la edad gestacional promedio al momento de la aplicación del esquema de inductores de madurez pulmonar fue de 32 semanas de gestación (2.6)(Gráfica 2). Se dividieron las pacientes en dos grupos dependiendo del inductor utilizado, el grupo 1 fue con dexametasona con 61 pacientes y el grupo 2 con betametasona con 15 pacientes.

DISTRIBUCION DE LA EDAD EN LAS PACIENTES

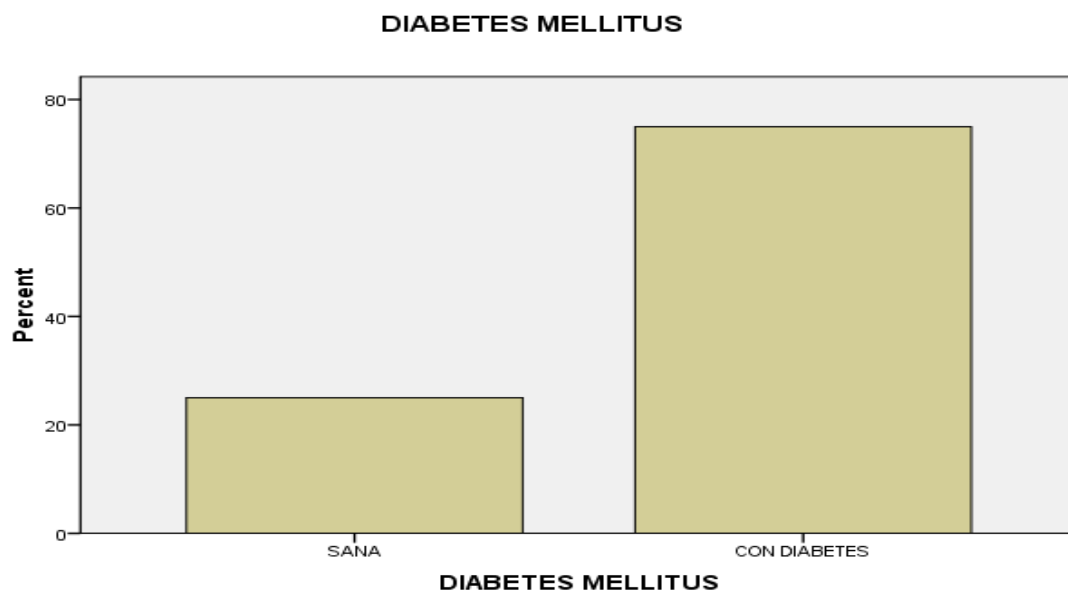


GRAFICA 1

DISTRIBUCION DE LA EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL ESUEMA DE INDUCTORES



GRAFICA 2



Gráfica 3

Para determinar el efecto de un esquema de esteroides como inductor de madurez pulmonar en la cifra de glucosa de las pacientes, se tomaron glucometrías pre y postprandiales durante el día de aplicación del esquema y los dos días siguientes; en la tabla 1, se reportan los promedios de las glucometrías obtenidas durante los 3 días.

Descripción Estadística

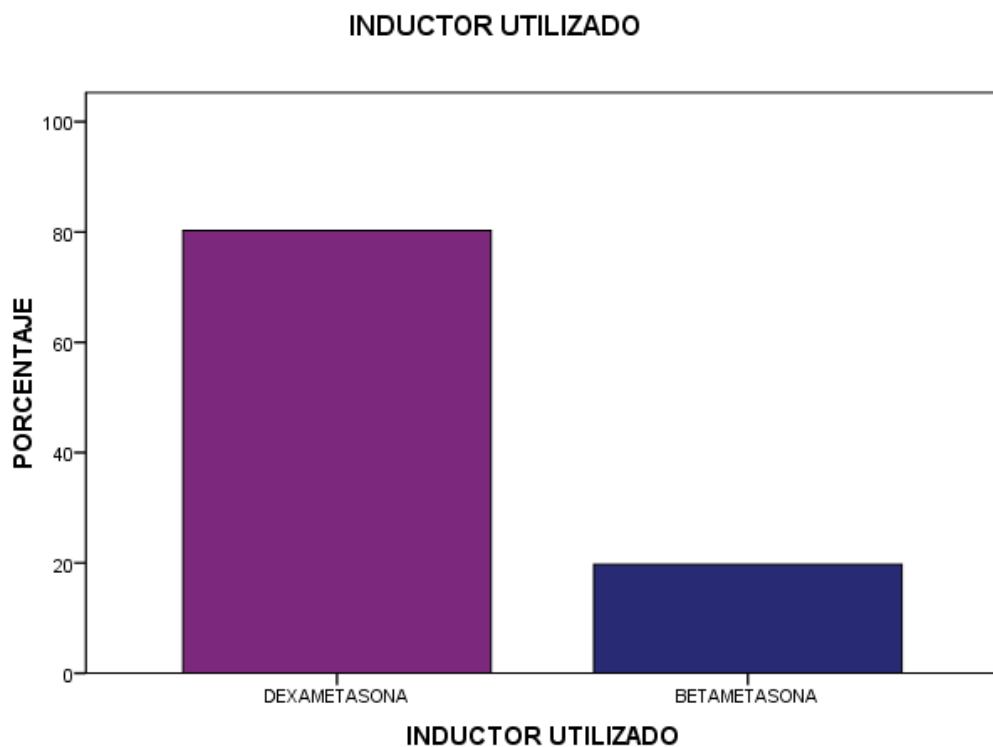
| | N | Mediana | Desv. Std |
|--|----|---------|-----------|
| EDAD DE LA PACIENTE | 76 | 33.67 | 5.237 |
| EDAD GESTACIONAL | 76 | 32.920 | 2.6478 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1 ER DIA DESAYUNO | 76 | 91.83 | 22.701 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1 ER DIA DESAYUNO | 76 | 105.22 | 35.497 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1ER DIA COMIDA | 76 | 93.42 | 27.512 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1 ER DIA COMIDA | 76 | 106.20 | 30.235 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 1 ER DIA CENA | 76 | 97.72 | 27.636 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 1ER DIA CENA | 76 | 124.33 | 35.627 |
| GLUCOMETRIA 1 ER DIA 02 AM | 76 | 117.79 | 36.119 |
| GLUCOMETRIA 1 ER DIA 06 AM | 76 | 108.29 | 35.616 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA DESAYUNO | 76 | 110.42 | 29.007 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA DESAYUNO | 76 | 132.36 | 40.080 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA COMIDA | 76 | 117.47 | 34.483 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA COMIDA | 76 | 126.67 | 32.561 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 2o DIA CENA | 76 | 114.78 | 39.605 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 2o DIA CENA | 76 | 140.91 | 39.056 |
| GLUCOMETRIA 2o DIA 02 AM | 76 | 130.30 | 37.409 |
| GLUCOMETRIA 2o DIA 06 AM | 76 | 118.05 | 36.963 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3ER DIA DESAYUNO | 76 | 107.58 | 21.254 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3ER DIA DESAYUNO | 76 | 133.63 | 35.002 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3ER DIA COMIDA | 76 | 117.14 | 33.336 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3 ER DIA COMIDA | 76 | 129.29 | 34.244 |
| GLUCOMETRIA PREPRANDIAL 3 ER DIA CENA | 76 | 114.20 | 32.913 |
| GLUCOMETRIA POSTPRANDIAL 3 ER DIA CENA | 76 | 131.75 | 34.969 |
| GLUCOMETRIA 3 ER DIA 02 AM | 76 | 116.08 | 24.251 |
| GLUCOMETRIA 3 ER DIA 06 AM | 76 | 103.17 | 30.924 |

Tabla 1

El efecto del medicamento en la percepción de los movimientos fetales por parte de la paciente, consistió en documentar mediante hoja especial de movimientos fetales, si había existido algún cambio en el número de los movimientos que presentó el feto durante los 3 días, que duró la administración del medicamento; 72 pacientes (94%) percibieron una disminución en el número de movimientos fetales durante el día, y solo 4 (6%) los percibió de la forma habitual.

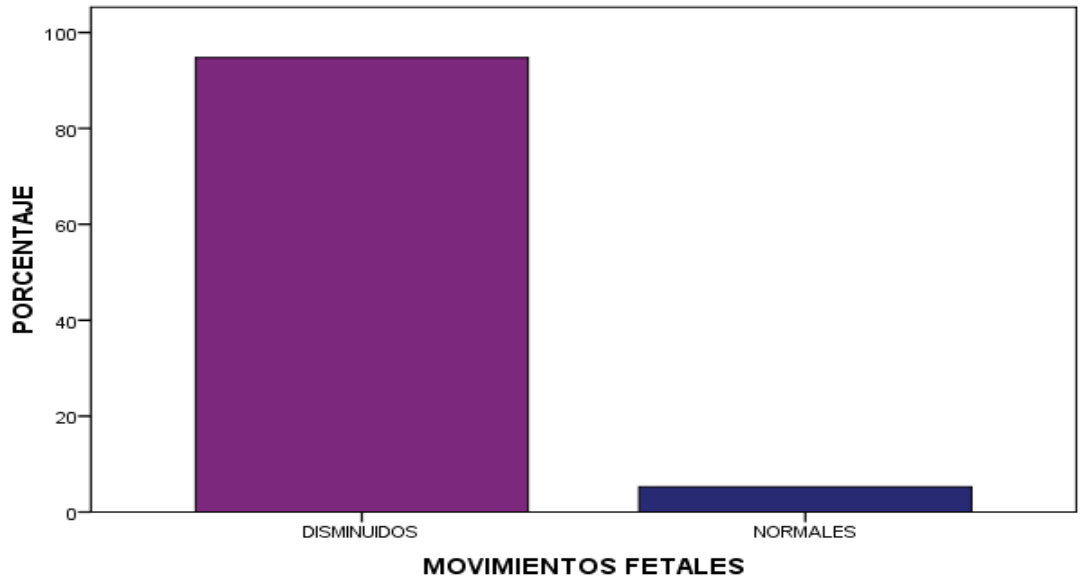
El eritema facial o palmar, como efecto adverso de la aplicación de esteroide se presentó en 71 pacientes (93%) y estuvo ausente en 5 (7%).

Se realizó un registro cardiotocográfico para verificar el efecto sobre la prueba sin estrés y su resultado, de las 76 pacientes 66 (86%) no se presentaron cambios ya que la prueba sin estrés fue reactiva, y en 10, resultó no reactiva (14%).



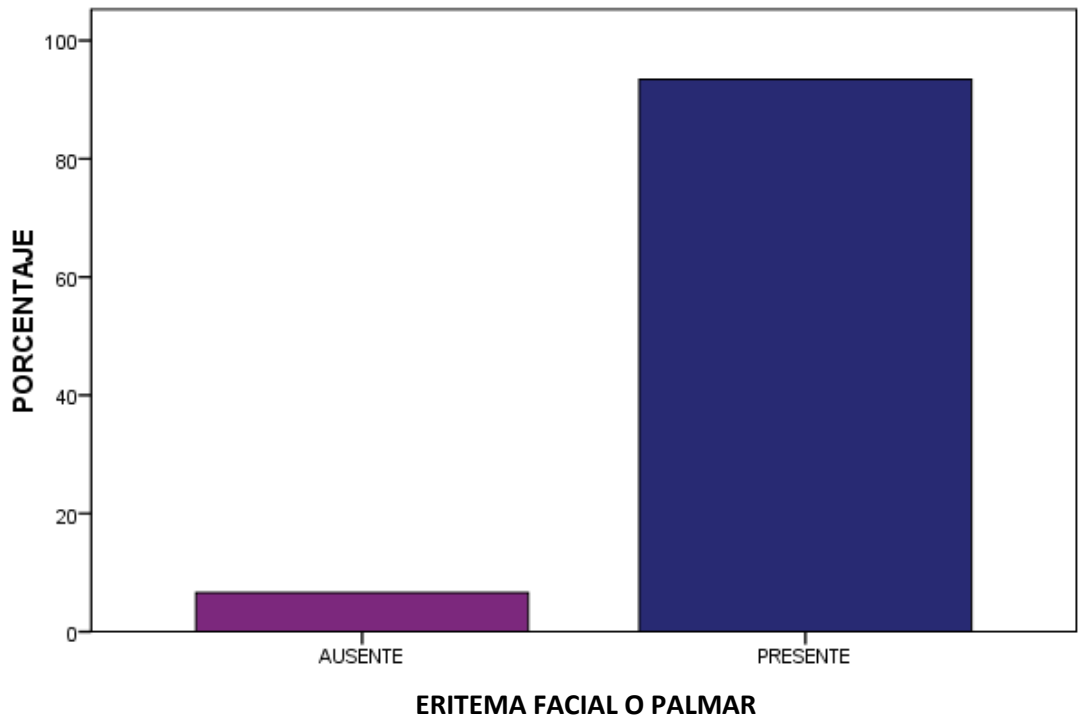
Gráfica 4

MOVIMIENTOS FETALES



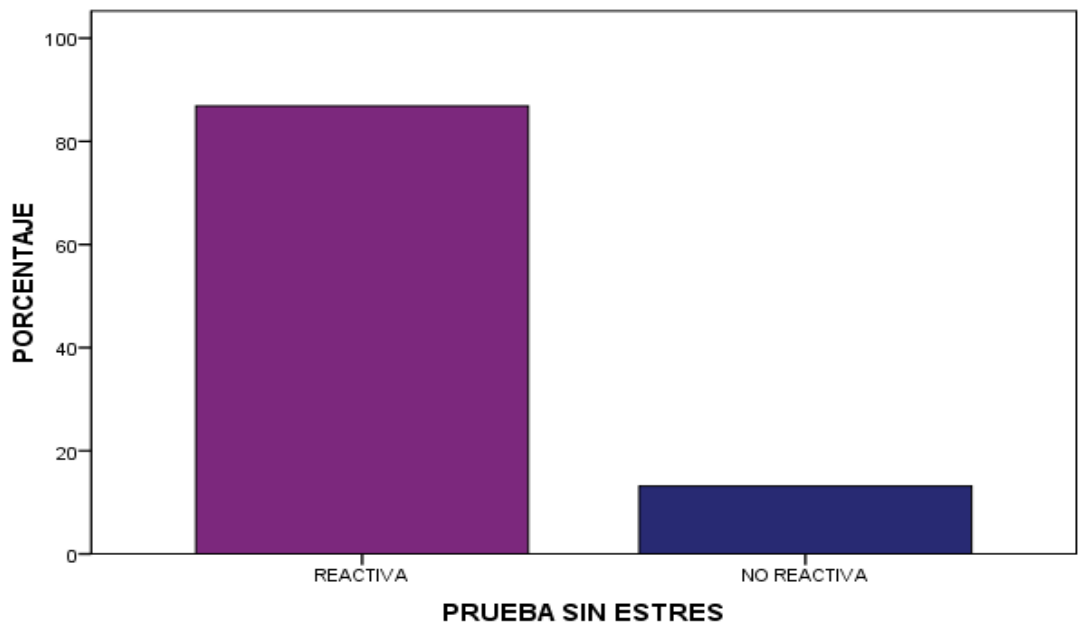
Gráfica 5

ERITEMA FACIAL O MALAR



Gráfica 6

PRUEBA SIN ESTRES



Gráfica 7

ANALISIS DE RESULTADOS

Se ingresaron un total de 76 pacientes; se realizó una prueba no paramétrica de Kolmogorov Smirnov para determinar si los resultados de glucometría en los diferentes momentos mostraban una distribución normal, con valores de p , mayores de 0.05, por lo que se decidió utilizar la prueba de t pareada para determinar el efecto de un esquema de inductores de madurez pulmonar en la cifra de glucosa, se parearon los resultados obtenidos entre el primero y segundo día del esquema, así mismo se parearon los resultados entre el primero y tercer día.

Cuando comparamos los resultados de las glucometrías entre el primero y segundo día, se encontró que en el desayuno existía un incremento promedio en la cifra preprandial de 18.5 mg/dl (12.5-24.5 p 0.0001), el efecto en la cifra postprandial fue de 27 mg (17.7-36.4 p 0.0001), cuando se comparó el efecto con el 3er día, no hubo incremento en las cifras de glucosa con respecto a las obtenidas el día 2. El efecto en las cifras obtenidas en la comida, encontramos que el incremento en las cifras preprandiales fue de 24 mg en promedio (17 – 31 p 0.0001), y en la determinación postprandial fue de 20 mg (9 -24.5 p 0.0001), durante la cena se mostró un incremento en las cifras preprandiales de 17 mg (9-24.5 p 0.0001), y en las cifras postprandiales fue de 16.5 mg (7 – 25.6 p 0.0001).

Como podemos observar el efecto real de un esquema de esteroides en la modificación de la glucosa, se presenta dentro de los primeras 24 a 48 horas posterior a la aplicación del esquema, con un efecto mayor en las cifras postprandiales; cuando se compararon los resultados obtenidos durante el tercer día, estos no tuvieron variación, con los obtenidos durante el segundo día, por lo que el incremento en las cifras de glucosa se mantiene hasta las 72 horas de aplicado el medicamento sin incrementar el riesgo de hiperglicemia, con respecto al segundo día de la aplicación.

La administración de un esquema de inductores de madurez pulmonar, disminuye la percepción de los movimientos fetales en un 94% de las pacientes (Chi2 p 0.0001), sin embargo no modifica el resultado de la prueba sin estrés, ya que en un 86%, esta resultó reactiva indicativa de bienestar fetal (Chi2 p 0.0001).

La aparición de eritema palmar o facial en las pacientes a las cuales se les aplica un esquema de inductores es efecto propio del medicamento en un 93% (chi2 p 0.0001).

CONCLUSIONES



El incremento en las cifras de glucosa que se presenta posterior a la administración de un esquema de inductores de madurez pulmonar con esteroides aparece a las 24 hrs, y se mantiene por 72 horas.

Los esteroides tienen un mayor efecto de incremento en la cifra de glucosa postprandial en relación a la preprandial, por lo que se asemeja al efecto que se presenta en las pacientes con resistencia a la insulina.

La aplicación del esquema de inductores, si disminuye la percepción de los movimientos fetales por parte de la paciente, sin embargo no interfiere en la reactividad fetal, al realizar un registro cardiotocográfico, el cual debe estar indicado a toda paciente a quien se le aplicará el esquema.

Los esteroides producen como efecto adverso cambios cutáneos, caracterizados por eritema facial y palmar, que no requiere tratamiento médico.

Este trabajo se debe continuar con la vigilancia clínica y de laboratorio de los fetos expuestos a glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar, como son susceptibilidad a infecciones en el cunero, alteración de hormonas suprarrenales, cambios hematológicos, alteraciones del crecimiento y desarrollo, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts D, Dalziel S, Corticosteroides prenatales para la aceleración de la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto pretérmino. Cochrane, 2008.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972;50 :515-25.
3. NIH. Consensus Development Panel of the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273:413-8.
4. NIH. Consensus Development Conference Statement. Antenatal Corticosteroids revisited: repeat courses. *JAMA* 2000; 284:1371.
5. Crowley P. Antenatal Corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:322-35.
6. Ballard P, Ballard R. Scientific basis and therapeutics regimen for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-62.
7. Hanes RC, Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. The pharmacologic basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990; p. 1431-59.
8. Baud O, Foix LHL, Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leucomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6.
9. McKenna DS, Wittber GM, The effects of repeated doses of antenatal Corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180.
10. Walfisch A, Hallak M, Multiple courses of antenatal steroids: risk and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7
11. Shelton S, Bogges K, Murtha A, Groff A, Herbert W. repeated fetal bethamethasone treatment and birth Weigth and Circumference. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 301-4.
12. Vermillion ST, Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:810-4