



## ORIGINAL

# Corticoterapia prenatal y morbimortalidad del prematuro tardío: estudio prospectivo



I.M. Gázquez Serrano<sup>a,\*</sup>, A. Arroyos Plana<sup>a</sup>, O. Díaz Morales<sup>b</sup>,  
C. Herráiz Perea<sup>a</sup> y A. Holgueras Bragado<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Antequera, Antequera, Málaga, España

Recibido el 6 de noviembre de 2013; aceptado el 27 de enero de 2014

Disponible en Internet el 1 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Prematuro tardío;  
Corticoides  
prenatales;  
Prematuro

### Resumen

**Introducción:** Se define al prematuro tardío como al recién nacido de 34 a 36 semanas de gestación. Este grupo presenta mayor riesgo de complicaciones que los nacidos a término. Sin embargo, son pocas las intervenciones que se realizan para reducir esta mayor morbimortalidad. La administración prenatal de corticoides podría ser una medida preventiva eficaz.

**Objetivo:** Describir la morbilidad asociada a la prematuridad tardía y determinar si existen diferencias en los prematuros tardíos que recibieron corticoides prenatales.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional prospectivo de los prematuros tardíos nacidos en un hospital terciario desde octubre de 2011 a octubre de 2012. Se clasificaron en 2 grupos, según hubiesen o no recibido corticoides prenatales, y se compararon las tasas de morbimortalidad entre los 2 grupos.

**Resultados:** La tasa de prematuridad global fue del 8,04%, de los cuales el 74,4% (n = 247) fueron prematuros tardíos. Precisaron ingreso el 63,2% (n = 156), suponiendo el 17% del total de ingresados y el 20,6% de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Recibieron corticoides prenatales el 29,6% (n = 73). La incidencia de ingreso en neonatología y cuidados intensivos neonatales, la presencia de taquipnea transitoria, hipoglucemia, intolerancia digestiva, ictericia, asistencia respiratoria en forma de presión positiva continua en la vía respiratoria nasal, oxigenoterapia, sueroterapia y fototerapia fueron significativamente superiores (p < 0,05) en el grupo que no recibió corticoides prenatales.

**Conclusiones:** La morbilidad de los prematuros tardíos de nuestro medio es significativamente inferior en los que recibieron corticoides prenatales, por lo que podría ser útil prolongar su administración más allá de las 34 semanas.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [isabelgazquezserrano@gmail.com](mailto:isabelgazquezserrano@gmail.com), [nebito82@hotmail.com](mailto:nebito82@hotmail.com) (I.M. Gázquez Serrano).

**KEYWORDS**

Late preterm infants;  
Antenatal  
corticosteroids;  
Premature

**Antenatal corticosteroid therapy and late preterm infant morbidity and mortality****Abstract**

*Introduction:* Late preterm infants (34-36 weeks gestation) have a morbidity rate significantly higher than those born at term. However, few interventions have been undertaken to reduce this increased morbidity and mortality. Antenatal corticosteroid administration could be an effective preventive measure.

*Objective:* The aim of this study was to describe the morbidity associated with late prematurity in our institution, and determine if there are differences between those who received antenatal corticosteroids.

*Patients and methods:* A prospective observational study was conducted on late preterm infants born in a tertiary hospital from October 2011 until September 2012. Two groups were formed according to whether or not they had received antenatal steroids. The rates of morbidity and mortality for each of the groups were analysed and compared.

*Results:* There was a total of 4127 live newborns during the study period, of whom 3795 were term and 332 were preterm (the overall prematurity rate was 8.04%). There were 247 late preterm deliveries, representing 6% of live born infants, and 74.4% of all premature infants. Of late preterm infants, 63.2% were admitted to the Neonatal Unit and 29.6% had received antenatal steroids. The incidence of admission to the Neonatal Unit and Neonatal Intensive Care, transient tachypnea, need for respiratory support in the form of continuous positive pressure airway and oxygen therapy, incidence of hypoglycemia, feeding difficulty, and jaundice requiring phototherapy were significantly higher ( $P < .05$ ) in the late preterm group that did not receive antenatal steroids.

*Conclusions:* Our finding suggests that the administration of antenatal corticosteroids to patients at risk of 34-36 weeks delivery could significantly reduce the cost and acute morbidity associated with late preterm birth.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La prematuridad es la principal causa de morbimortalidad perinatal en los países desarrollados. En los últimos años ha aumentado tanto el número como la supervivencia de estos recién nacidos (RN). Los prematuros tardíos (PT) (nacidos entre las 34<sup>+0</sup> y las 36<sup>+6</sup> semanas de gestación) constituyen el grupo más frecuente (suponen el 75% del total de prematuros) y el que ha experimentado el incremento más importante<sup>1-3</sup>. Aunque generalmente presentan menos riesgo que los de menor edad gestacional, estudios recientes han demostrado que su morbimortalidad es mayor que la de los nacidos a término debido a su inmadurez<sup>4-6</sup>. A pesar de constituir un grupo de riesgo, muy pocas actuaciones se han llevado a cabo hasta la fecha para reducir su mayor tasa de morbimortalidad. En este sentido, una de las intervenciones que más ha contribuido a mejorar el pronóstico de los RN pretérmino ha sido la administración prenatal de corticoides<sup>7</sup>. Sin embargo, a las 34 semanas de gestación el pulmón fetal se considera ya maduro, por lo que no se recomienda su administración, existiendo muy pocos estudios que evalúen el efecto de los corticoides prenatales en esta población<sup>8-10</sup>.

Con el fin de valorar la repercusión de la administración prenatal de corticoides entre los PT de nuestro centro, nos propusimos como objetivos: describir la morbilidad asociada a la prematuridad tardía y determinar si existen diferencias entre los que recibieron corticoides prenatales, así como la prevalencia, la etiología y las condiciones obstétricas relacionadas.

**Población y métodos**

Se realizó un estudio observacional prospectivo cuyo objetivo principal fue analizar si la administración prenatal de corticoides en los PT influía en los resultados obtenidos. Se seleccionaron los nacidos vivos entre las 34<sup>+0</sup> y las 36<sup>+6</sup> semanas de gestación en el hospital durante un año (1 de octubre de 2011 a 30 de septiembre de 2012). La edad gestacional fue determinada según criterio obstétrico basándose en la fecha de la última menstruación o en la ecografía de la primera mitad de la gestación. Se calculó la tasa de prematuridad global y de PT durante el período estudiado.

Los RN seleccionados se clasificaron en 2 grupos: a) los que habían recibido corticoides prenatales (administración de una o dos dosis de 12 mg de betametasona cada 24 h intramusculares antes del parto) y b) los que no los habían recibido; datos que se recogieron mediante revisión de historias clínicas. Se excluyeron los RN fallecidos anteparto o intraparto y aquellos con malformaciones congénitas mayores y confirmación o sospecha de síndrome genético o cromosómico o enfermedad metabólica.

Se analizó de manera global y para cada uno de los grupos los siguientes datos: necesidad de ingreso en la unidad de neonatología y/o en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), duración de la estancia hospitalaria, mortalidad, patología gestacional relevante, parto, periodo perinatal y reanimación inmediata, trastornos respiratorios (enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido [TTRN], síndrome de aspiración de líquido

amniótico meconial y neumotórax) subsidiarios de asistencia respiratoria en forma de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal o ventilación mecánica y administración de surfactante. También se analizó la incidencia de ictericia que precisó fototerapia, hipoglucemia, intolerancia digestiva, necesidad de sueroterapia y nutrición parenteral y sepsis confirmada mediante clínica y hemocultivo.

Finalmente, se analizaron todos estos parámetros para cada edad gestacional y peso al nacer, con el fin de conocer si existían diferencias significativas entre los que recibieron corticoides y los que no.

Se realizó un estudio comparativo de la frecuencia de cada uno de los datos analizados entre los 2 grupos. Como herramienta estadística se utilizó el programa SPSS versión 18.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y valores máximos y mínimos. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%). La comparación entre los grupos se realizó mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia y el estadístico exacto de Fisher cuando alguna frecuencia esperada fue inferior a 5.

## Resultados

En el periodo estudiado (1 de octubre de 2011 a 30 de septiembre de 2012) nacieron 4.127 RN vivos, de los cuales 3.795 fueron a término y 332 pretérmino, con una tasa de prematuridad global anual del 8,04%. De estos últimos, 247 fueron PT, población que supuso el 6% de RN vivos y el 74,4% de todos los prematuros. Ingresaron en la unidad de neonatología el 63,2% de los PT (17% del total de RN ingresados), siendo su estancia media de 14,70 + 11,4 (3-90) días. De ellos, el 28,2% precisó ingreso en la UCIN con una estancia media de 7,11  $\pm$  10,4 (1-70) días, suponiendo el 20,6% del total de RN ingresados en la UCIN. La tasa de mortalidad neonatal para los PT fue cero.

La **tabla 1** describe las características generales, los antecedentes obstétricos y perinatales y la morbilidad global en el periodo neonatal de los PT incluidos en el estudio.

Los PT estudiados (n = 247) se dividieron en 2 grupos según la administración prenatal de corticoides. Recibieron corticoides prenatales el 29,6% (n=73), de los cuales el 98,6% (n=72) recibieron un curso completo (2 dosis de betametasona cada 24 h antes del parto). La edad gestacional media de administración fueron 31<sup>+6</sup>  $\pm$  2<sup>+2</sup> (25-34<sup>+1</sup>) semanas. El tiempo transcurrido hasta el parto fue de 27,2  $\pm$  15,4 (0-65) días. En el 12,5% de las mujeres que recibieron un ciclo completo, el parto tuvo lugar en los 7 días siguientes a su administración.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la mayoría de los antecedentes y resultados perinatales (**tabla 2**).

El resultado del estudio comparativo entre ambos grupos acerca de la morbilidad neonatal y las necesidades de intervención se muestra en la **tabla 3**.

La tasa de ingreso en neonatología fue significativamente superior (74% frente al 38%) en los PT que no recibieron corticoides prenatales. La necesidad de ingreso en la UCIN también fue significativamente superior en este grupo (22% frente al 8%). Todas las patologías asociadas a la prematuridad tardía fueron menos frecuentes en el grupo que recibió

**Tabla 1** Características generales, antecedentes obstétricos y perinatales y morbilidad global de los prematuros tardíos

| Total   | Frecuencia<br>(n = 247) | Porcentaje<br>(%) |
|---|-------------------------|-------------------|
| <b>Características generales</b>              |                         |                   |
| <i>Edad gestacional</i>                       |                         |                   |
| 34 semanas                                    | 49                      | 19,8              |
| 35 semanas                                    | 65                      | 26,3              |
| 36 semanas                                    | 133                     | 53,8              |
| <i>Peso al nacer</i>                          | 2.543( $\pm$ 496) g     |                   |
| <i>Sexo: varones</i>                          | 112                     | 45,3              |
| <b>Datos de la gestación</b>                  |                         |                   |
| <i>Edad materna <math>\geq</math> 35 años</i> | 105                     | 42,5              |
| <i>HTA</i>                                    | 38                      | 15,4              |
| <i>Diabetes</i>                               | 28                      | 11,3              |
| <i>Primíparas</i>                             | 115                     | 46,6              |
| <i>Gemelar</i>                                | 59                      | 23,9              |
| <i>FIV</i>                                    | 19                      | 7,7               |
| <i>CIR</i>                                    | 54                      | 21,9              |
| <i>APP</i>                                    | 52                      | 21,1              |
| <i>RPM</i>                                    | 111                     | 44,9              |
| <b>Datos del parto</b>                        |                         |                   |
| <i>Inicio</i>                                 |                         |                   |
| Espontáneo                                    | 144                     | 58,3              |
| Inducido                                      | 103                     | 41,7              |
| <i>Tipo</i>                                   |                         |                   |
| Vaginal                                       | 165                     | 67,6              |
| Cesárea                                       | 82                      | 32,4              |
| Necesidad de reanimación                      | 30                      | 12,1              |
| <b>Morbilidad global</b>                      |                         |                   |
| <i>TTRN</i>                                   | 50                      | 20,2              |
| <i>EMH</i>                                    | 13                      | 5,3               |
| <i>Neumotórax</i>                             | 1                       | 0,4               |
| <i>HTP</i>                                    | 3                       | 1,2               |
| <i>Oxigenoterapia</i>                         | 16                      | 6,5               |
| <i>CPAP</i>                                   | 46                      | 18,6              |
| <i>VMC</i>                                    | 17                      | 6,9               |
| <i>Surfactante</i>                            | 14                      | 5,7               |
| <i>Hipoglucemia</i>                           | 19                      | 7,7               |
| <i>Intolerancia digestiva</i>                 | 106                     | 42,9              |
| <i>Sueroterapia</i>                           | 95                      | 38,5              |
| <i>NEC</i>                                    | 1                       | 0,4               |
| <i>Nutrición parenteral</i>                   | 36                      | 14,6              |
| <i>Fototerapia</i>                            | 125                     | 50,6              |
| <i>Sepsis confirmada</i>                      | 8                       | 3,2               |

APP: amenaza de parto prematuro; CIR: crecimiento intrauterino retardado; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EMH: enfermedad de membrana hialina; FIV: fecundación in vitro; HTA: hipertensión arterial; HTP: hipertensión pulmonar; NEC: enterocolitis necrosante; RPM: rotura prematura de membranas; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido; VMC: ventilación mecánica convencional.

corticoides prenatales, siendo estas diferencias significativas para la TTRN, la presencia de hipoglucemia, intolerancia digestiva e ictericia que precisa fototerapia. Asimismo, la necesidad de técnicas de asistencia respiratoria en forma de oxigenoterapia y CPAP nasal y los requerimientos de

**Tabla 2** Estudio comparativo de los antecedentes y resultados perinatales según la administración prenatal de corticoides en prematuros tardíos

| Variable               | Grupo A: sí corticoides, n (%) | Grupo B: no corticoides, n (%) | p <sup>a</sup> |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <i>Total</i>           | 73                             | 174                            |                |
| <i>HTA</i>             | 10 (14)                        | 28 (16)                        | 0,634          |
| <i>Diabetes</i>        | 3 (4)                          | 25 (14)                        | 0,02           |
| <i>Primíparas</i>      | 41 (56)                        | 74 (43)                        | 0,074          |
| <i>Número de fetos</i> |                                |                                |                |
| Único                  | 55 (75)                        | 133 (76)                       | 0,854          |
| Gemelar                | 18 (25)                        | 41 (24)                        |                |
| <i>FIV</i>             | 9 (12)                         | 0 (6)                          | 0,077          |
| <i>CIR</i>             | 12 (16)                        | 42 (24)                        | 0,182          |
| <i>RPBF</i>            | 10 (14)                        | 44 (25)                        | 0,044          |
| <i>RPM</i>             | 31 (42)                        | 80 (46)                        | 0,613          |
| <i>APP</i>             | 27 (37)                        | 25 (14)                        | < 0,0001       |
| <i>Inicio parto</i>    |                                |                                |                |
| Espontáneo             | 35 (48)                        | 108 (62)                       | 0,052          |
| Inducido               | 37 (52)                        | 66 (38)                        |                |
| <i>Final parto</i>     |                                |                                |                |
| Vaginal                | 50 (68)                        | 116 (67)                       | 0,413          |
| Cesárea                | 22 (30)                        | 58 (33)                        | 0,105          |
| <i>Reanimación</i>     | 5 (7)                          | 25 (14)                        |                |

APP: amenaza de parto prematuro; CIR: crecimiento intrauterino retardado; FIV: fecundación in vitro; HTA: hipertensión arterial; RPBF: riesgo de pérdida del bienestar fetal; RPM: rotura prematura de membranas.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

**Tabla 3** Estudio comparativo de la morbilidad y necesidades de intervención de los prematuros tardíos según la administración prenatal de corticoides

| Variable                         | Grupo A: sí corticoides, n (%) | Grupo B: no corticoides, n (%) | p <sup>a</sup> |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <i>Total</i>                     | 73                             | 174                            |                |
| <i>Morbilidad</i>                |                                |                                |                |
| TTRN                             | 2 (2,7)                        | 48 (28)                        | < 0,0001       |
| EMH                              | 1 (1,4)                        | 12 (7)                         | 0,116          |
| HTP                              | 0                              | 3 (2)                          | 0,557          |
| Neumotórax                       | 0                              | 1 (0,6)                        | 1,000          |
| Hipoglucemia                     | 0                              | 19 (11)                        | 0,003          |
| Intolerancia digestiva           | 14 (19)                        | 92 (53)                        | < 0,0001       |
| NEC                              | 0                              | 1 (0,6)                        | 1,000          |
| Ictericia                        | 14 (19)                        | 111 (64)                       | < 0,0001       |
| <i>Necesidad de intervención</i> | 28 (38)                        | 128 (74)                       | < 0,0001       |
| Ingreso en Neonatología          | 6 (8)                          | 38 (22)                        | 0,01           |
| Ingreso en UCIN                  | 0                              | 16 (9)                         | 0,004          |
| Oxigenoterapia                   | 4 (5)                          | 42 (24)                        | 0,001          |
| CPAP                             | 2 (3)                          | 15 (9)                         | 0,096          |
| VMC                              | 1 (1)                          | 13 (8)                         | 0,071          |
| Surfactante                      | 10 (14)                        | 85 (49)                        | < 0,0001       |
| Sueroterapia                     | 6 (8)                          | 30 (17)                        | 0,067          |
| Nutrición parenteral             | 14 (19)                        | 111 (64)                       | < 0,0001       |

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EMH: enfermedad membrana hialina; HTP: hipertensión pulmonar; NEC: enterocolitis necrosante; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; VMC: ventilación mecánica convencional.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

**Tabla 4** Estudio comparativo de la morbilidad y necesidades de intervención según edad gestacional

| Edad gestacional                 | 34-34 <sup>+6</sup> semanas | 35-35 <sup>+6</sup> semanas | 36-36 <sup>+6</sup> semanas |                |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Total                            | 49                          | 65                          | 133                         |                |
| Variable                         | n (%)                       | n (%)                       | n (%)                       | p <sup>a</sup> |
| <i>Morbilidad</i>                |                             |                             |                             |                |
| TTRN                             | 20 (41)                     | 7 (26)                      | 13 (10)                     | < 0,0001       |
| EMH                              | 10 (20)                     | 2 (3)                       | 1 (0,8)                     | < 0,0001       |
| HTP                              | 1 (2)                       | 1 (1,5)                     | 1 (0,8)                     | 0,751          |
| Hipoglucemia                     | 5 (10)                      | 5 (8)                       | 9 (7)                       | 0,742          |
| Intolerancia digestiva           | 44 (90)                     | 35 (64)                     | 27 (21)                     | < 0,0001       |
| Ictericia                        | 44 (90)                     | 46 (71)                     | 35 (26)                     | < 0,0001       |
| Sepsis                           | 3 (6)                       | 3 (5)                       | 2 (2)                       | 0,226          |
| <i>Necesidad de intervención</i> |                             |                             |                             |                |
| Oxigenoterapia                   | 8 (16)                      | 6 (9)                       | 2 (1,5)                     | 0,001          |
| CPAP                             | 25 (51)                     | 14 (22)                     | 7 (5)                       | < 0,0001       |
| VMC                              | 11 (22)                     | 3 (5)                       | 3 (2)                       | < 0,0001       |
| Surfactante                      | 11 (22)                     | 2 (3)                       | 1 (0,8)                     | < 0,0001       |
| Sueroterapia                     | 35 (71)                     | 34 (62)                     | 26 (20)                     | < 0,0001       |
| Nutrición parenteral             | 20 (41)                     | 8 (12)                      | 8 (6)                       | < 0,0001       |

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EMH: enfermedad membrana hialina; HTP: hipertensión pulmonar; TTRN: taquiplea transitoria del recién nacido; VMC: ventilación mecánica convencional.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

sueroterapia y nutrición parenteral fueron significativamente superiores en el grupo de PT que no recibieron corticoides prenatales.

En el análisis comparativo según edad gestacional se observan diferencias significativas semana a semana, existiendo un evidente descenso a medida que se incrementa la edad gestacional (tabla 4). Todas las patologías y necesidades de intervención fueron menos frecuentes en los que recibieron corticoides prenatales a cualquier edad gestacional, siendo de nuevo esta disminución significativa para la TTRN, la intolerancia digestiva, la ictericia y la necesidad de fototerapia, sueroterapia y CPAP nasal (tabla 5).

Por último, al analizar estos datos según el peso al nacer se corrobora que a menor peso hay mayores riesgos, especialmente para los problemas de alimentación y las necesidades de sueroterapia y nutrición parenteral, que fueron significativamente más frecuentes (tabla 6). La morbilidad fue mayor entre todos los PT que no recibieron corticoterapia prenatal, aunque estas diferencias solo fueron significativas para los > 2.000 g, por constituir el grupo más frecuente (tabla 7).

## Discusión

De manera similar a la bibliografía revisada, la tasa de prematuridad global en este centro durante el periodo de tiempo estudiado fue del 8,04%. Dentro de este grupo, el 74,4% pertenecieron al subgrupo de PT. Estos datos coinciden con los publicados en la mayoría de países desarrollados donde, además, se describe una tendencia creciente<sup>1,11,12</sup>. Entre las causas implicadas se encuentran la edad materna avanzada en primíparas, el embarazo múltiple, las técnicas de reproducción asistida y el aumento de indicaciones médicas para la inducción del parto o cesárea programada. En este estudio el 42,5% de las madres tenían  $\geq 35$  años; eran

primíparas el 46,6%; el 7,7% de los embarazos se consiguieron mediante técnicas de reproducción asistida; el 24,1% fueron gestaciones múltiples, y en el 41,7% el parto fue inducido por indicación materna o fetal, cifras que coinciden con las reflejadas en la literatura<sup>13-17</sup>. Estos resultados no resultan extraños si tenemos en cuenta que todos estos factores se encuentran relacionados entre sí. La edad materna avanzada se asocia con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, que en muchas ocasiones son la indicación para la finalización de la gestación, y también es más frecuente la necesidad de técnicas de reproducción asistida que aumentan la probabilidad de embarazo múltiple.

En este trabajo, el 63,2% de los PT ingresaron en la unidad de neonatología y el 28,2% precisaron cuidados intensivos neonatales, generando un importante número de estancias hospitalarias al constituir el grupo más frecuente de prematuros. Representan el 17% del total de RN ingresados y el 20,6% del total de ingresos en la UCIN. En este centro los criterios generales de ingreso son todos los RN de  $\leq 34$  semanas de gestación y los RN > 34 semanas con peso al nacer < 2.300 g o con cualquier patología que requiera monitorización y/o tratamiento.

Durante la última década son numerosas las investigaciones que confirman, de manera repetida, que presentan una morbilidad mayor que los nacidos a término debido a su inmadurez. Los PT estudiados presentaron una frecuencia de enfermedades respiratorias, ictericia, hipoglucemia, dificultades en la alimentación y sepsis similares a las descritas en la literatura<sup>4,18-22</sup>.

La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides ha sido la intervención que más ha cambiado el pronóstico de los RN prematuros. Como resultado, las Sociedades Americana y Española de Obstetricia y Ginecología recomiendan la administración prenatal de corticoides a gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24 y

**Tabla 5** Estudio comparativo de la morbilidad y necesidades de intervención según edad gestacional y administración de corticoides prenatales

| Variable                                    | TTRN, n (%)    | EMH, n (%)  | Hipoglucemia, n (%) | Intolerancia digestive, n (%) | Ictericia, n (%)    | Sepsis, n (%)               |
|---|----------------|-------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>34-34<sup>+6</sup> semanas (n = 49)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 14)                              | 1 (7)          | 1 (7)       | 0                   | 10 (71)                       | 10 (71)             | 0                           |
| No CT (n = 35)                              | 19 (54)        | 9 (26)      | 5 (14)              | 34 (97)                       | 34 (97)             | 3 (9)                       |
| p <sup>a</sup>                              | 0,002          | 0,244       | 0,303               | 0,019                         | 0,019               | 0,548                       |
| <b>35-35<sup>+6</sup> semanas (n = 65)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 17)                              | 1 (6)          | 0           | 0                   | 3 (18)                        | 4 (23)              | 1 (6)                       |
| No CT (n = 48)                              | 16 (33)        | 2 (4)       | 5 (10)              | 32 (67)                       | 42 (88)             | 2 (4)                       |
| p <sup>a</sup>                              | 0,029          | 1,000       | 0,315               | < 0,0001                      | < 0,0001            | 1,000                       |
| <b>36-36<sup>+6</sup> semanas (n = 133)</b> |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 42)                              | 0              | 1 (1)       | 0                   | 1 (2)                         | 0                   | 0                           |
| No CT (n = 91)                              | 13 (14)        | 1 (1)       | 9 (10)              | 26 (29)                       | 35 (39)             | 2 (2)                       |
| p <sup>a</sup>                              | 0,009          | 1,000       | 0,057               | < 0,0001                      | < 0,0001            | 1,000                       |
| Variable                                    | Oxígeno, n (%) | CPAP, n (%) | VMC, n (%)          | Surfactante, n (%)            | Sueroterapia, n (%) | Nutrición parenteral, n (%) |
| <b>34-34<sup>+6</sup> semanas (n = 49)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 14)                              | 0              | 2 (14)      | 1 (7)               | 1 (7)                         | 7 (50)              | 5 (36)                      |
| No CT (n = 35)                              | 8 (23)         | 23 (66)     | 10 (29)             | 10 (29)                       | 28 (80)             | 15 (43)                     |
| p <sup>a</sup>                              | 0,085          | 0,001       | 0,143               | 0,143                         | 0,08                | 0,646                       |
| <b>35-35<sup>+6</sup> semanas (n = 65)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 17)                              | 0              | 1 (6)       | 0                   | 0                             | 2 (12)              | 1 (6)                       |
| No CT (n = 48)                              | 6 (13)         | 13 (27)     | 2 (4)               | 2 (4)                         | 32 (67)             | 7 (15)                      |
| p <sup>a</sup>                              | 0,327          | 0,009       | 1,000               | 1,000                         | < 0,0001            | 0,669                       |
| <b>36-36<sup>+6</sup> semanas (n = 133)</b> |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 42)                              | 0              | 1 (2)       | 0                   | 0                             | 2 (12)              | 0                           |
| No CT (n = 91)                              | 2 (2)          | 6 (7)       | 1 (1)               | 1 (1)                         | 32 (67)             | 8 (9)                       |
| p <sup>a</sup>                              | 1,000          | 0,43        | 1,000               | 1,000                         | < 0,0001            | 0,056                       |

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; CT: corticoides; EMH: enfermedad membrana hialina; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido; VMC: ventilación mecánica convencional.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

las 34 semanas de gestación, con el objetivo de reducir la incidencia de distrés respiratorio agudo, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y/o muerte neonatal<sup>23</sup>.

En este trabajo recibieron corticoides prenatales el 29,6% (73) de los PT, siendo su tasa de ingreso tanto en la unidad neonatal (74% vs. 38%) como en la UCIN (22% vs. 8%) significativamente superior en los que no los recibieron.

Dentro de la morbilidad asociada a la prematuridad tardía, la patología respiratoria es una de las más frecuentes. En este estudio, el 27,1% de los PT presentaron complicaciones respiratorias, siendo la TTRN el diagnóstico más frecuente (20,2%). Esta alta incidencia podría explicarse por la existencia de alteraciones o retraso en la eliminación del líquido pulmonar fetal tras el nacimiento. Varias investigaciones proponen el transporte de sodio a través del epitelio alveolar como el principal mecanismo implicado en la reabsorción del líquido pulmonar fetal, actividad que se desarrolla a medida que avanza la edad gestacional, siendo especialmente importante en las últimas semanas de gestación. En los PT, el menor número así como la inmadurez de los mecanismos transportadores de sodio podrían estar implicadas en la patogénesis de la TTRN<sup>24</sup>. En el grupo de PT que no recibieron corticoides la incidencia de TTRN fue

significativamente superior a la encontrada en el grupo que sí los recibió: 28% versus 2,7% ( $p < 0,0001$ ). Esta diferencia parece tener su explicación en que solamente los glucocorticoides parecen estimular la síntesis y la actividad de los canales de sodio del epitelio alveolar, incrementando así la reabsorción de líquido pulmonar. Se sabe que durante el parto vaginal espontáneo a término se produce un aumento de los esteroides endógenos y catecolaminas, cambios hormonales necesarios para la maduración y preparación del feto para una transición neonatal correcta. Esta sería la razón por la que en los PT que no han recibido corticoides prenatales la presencia de TTRN se ve incrementada, más aún en los nacidos por cesárea, circunstancia que, como hemos referido anteriormente, es más frecuente en este grupo (32,4%)<sup>25</sup>. En este trabajo, los casos de TTRN nacieron en la misma proporción mediante cesárea y por vía vaginal. En cada grupo, solo uno recibió corticoides antenatales. Según estos resultados, la corticoterapia prenatal disminuye el riesgo de TTRN, sea cual sea el mecanismo del parto.

El interés del tema radica en que dicha patología es muy frecuente y el principal motivo de ingreso de los PT. A la hora de decidir a qué edad gestacional se recomienda la

**Tabla 6** Estudio comparativo de la morbilidad y necesidades de intervención según peso al nacer

| Peso al nacer                    | < 2 000 g | > 2.000 g | p <sup>a</sup> |
|----------------------------------|-----------|-----------|----------------|
| Total                            | 36        | 211       |                |
| Variable                         | n (%)     | N (%)     |                |
| <b>Morbilidad</b>                |           |           |                |
| TTRN                             | 11 (31)   | 39 (18)   | 0,096          |
| EMH                              | 3 (8)     | 10 (5)    | 0,412          |
| HTP                              | 0         | 3 (1)     | 1,000          |
| Hipoglucemia                     | 6 (17)    | 13 (6)    | 0,041          |
| Intolerancia digestiva           | 35 (97)   | 71 (34)   | < 0,0001       |
| Ictericia                        | 33 (92)   | 92 (44)   | < 0,0001       |
| Sepsis                           | 2 (6)     | 6 (3)     | 0,329          |
| <b>Necesidad de intervención</b> |           |           |                |
| Oxigenoterapia                   | 2 (6)     | 14 (7)    | 1,000          |
| CPAP                             | 12 (33)   | 34 (16)   | 0,014          |
| VMC                              | 4 (11)    | 13 (6)    | 0,285          |
| Surfactante                      | 4 (11)    | 10 (5)    | 0,129          |
| Sueroterapia                     | 29 (81)   | 66 (31)   | < 0,0001       |
| Nutrición parenteral             | 24 (67)   | 12 (6)    | < 0,0001       |

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EMH: enfermedad membrana hialina; HTP: hipertensión pulmonar; TTRN: taquiplea transitoria del recién nacido; VMC: ventilación mecánica convencional.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

administración prenatal de corticoides no solo influye la frecuencia de la enfermedad (los PT presentan menos morbilidad respiratoria que los prematuros de una edad gestacional inferior), sino también el número total de pacientes que se verían beneficiados. Como ya hemos referido, los

PT constituyen el grupo más frecuente de prematuros, por lo que se reduciría el número total de pacientes que ingresarían en la UCIN, lo que supone un menor coste socioeconómico<sup>26-28</sup>. En este mismo sentido, la Cochrane apoya la administración prenatal de corticoides hasta las

**Tabla 7** Estudio comparativo de la morbilidad y necesidades de intervención según peso al nacer y administración de corticoides prenatales

| Variable                      | TTRN, n (%)    | EMH, n (%)  | Hipoglucemia, n (%) | Intolerancia digestiva, n (%) | Ictericia, n (%)    | Sepsis, n (%)               |
|-------------------------------|----------------|-------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>&lt; 2.000 g (n = 36)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 7)                 | 1 (14)         | 1 (14)      | 0                   | 7 (100)                       | 6 (86)              | 0                           |
| No CT (n = 29)                | 10 (34)        | 2 (7)       | 6 (21)              | 28 (97)                       | 27 (93)             | 2 (7)                       |
| p <sup>a</sup>                | 0,400          | 0,488       | 0,317               | 1,000                         | 0,488               | 1,000                       |
| <b>&gt; 2.000 g (n = 211)</b> |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 66)                | 1 (2)          | 0           | 0                   | 7 (11)                        | 8 (12)              | 1 (2)                       |
| No CT (n = 145)               | 38 (26)        | 10(7)       | 13(9)               | 64(44)                        | 84 (58)             | 5 (3)                       |
| p <sup>a</sup>                | < 0,0001       | 0,033       | 0,011               | < 0,0001                      | < 0,0001            | 0,668                       |
| Variable                      | Oxígeno, n (%) | CPAP, n (%) | VMC, n (%)          | Surfactante, n (%)            | Sueroterapia, n (%) | Nutrición parenteral, n (%) |
| <b>&lt; 2.000 g (n = 36)</b>  |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 7)                 | 0              | 2 (29)      | 1 (14)              | 1 (14)                        | 3 (43)              | 6 (86)                      |
| No CT (n = 29)                | 2 (7)          | 10 (34)     | 3 (10)              | 3 (10)                        | 26 (90)             | 18 (62)                     |
| p <sup>a</sup>                | 1,000          | 1,000       | 1,000               | 1,000                         | 0,016               | 0,384                       |
| <b>&gt; 2.000 g (n = 211)</b> |                |             |                     |                               |                     |                             |
| Sí CT (n = 66)                | 0              | 2 (3)       | 1(2)                | 0                             | 7 (11)              | 0                           |
| No CT (n = 145)               | 14 (10)        | 32 (22)     | 12 (8)              | 10 (7)                        | 59 (41)             | 12 (8)                      |
| p <sup>a</sup>                | 0,006          | < 0,0001    | 0,068               | 0,033                         | < 0,0001            | 0,020                       |

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; CT: corticoides; EMH: enfermedad membrana hialina; TTRN: taquiplea transitoria del recién nacido; VMC: ventilación mecánica convencional.

<sup>a</sup> Niveles de significación estadística obtenidos mediante pruebas chi-cuadrado para tablas de contingencia.

34<sup>+6</sup> semanas de gestación. Esta recomendación se basa en la disminución de la aparición de síndrome de distrés respiratorio en el subgrupo de prematuros entre 33 y 34<sup>+6</sup> semanas de gestación que recibieron corticoides prenatales<sup>29</sup>.

En este estudio, en ambos grupos la incidencia de enfermedad de membrana hialina fue muy baja, por lo que no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, tanto dicha patología como la administración de surfactante fueron más frecuentes entre todos los PT que no recibieron corticoides prenatales, consecuencia, quizás, de su efecto en el desarrollo estructural y funcional del pulmón fetal, incompleto a estas edades gestacionales.

Son muy pocos los estudios acerca del probable efecto beneficioso de la administración prenatal de corticoides durante la prematuridad tardía. Con el objetivo de dar una respuesta formal a esta cuestión, la *Maternal Fetal Medicine Units Network* está llevando a cabo un estudio multicéntrico prospectivo (*Antenatal Late Preterm: Randomized Placebo-Controlled Trial [ALPS]*), evaluando la administración de corticoides prenatales a las mujeres con riesgo de parto pretérmino entre las 34 y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación, que finalizará en 2014<sup>26</sup>.

La patología respiratoria no solo es el principal motivo de ingreso de los PT, sino que también se acompaña de otras complicaciones como la intolerancia digestiva asociada o no a la necesidad de técnicas de soporte respiratorio, sueroterapia y nutrición parenteral. Estos hallazgos se constatan en esta revisión ya que, al analizar los resultados, se observa una reducción significativa no solo del riesgo de enfermedades respiratorias agudas (TTRN) sino también de presentar hipoglucemia, intolerancia digestiva e ictericia, y de la necesidad de técnicas de soporte respiratorio (oxigenoterapia, CPAP nasal), sueroterapia y fototerapia entre los que habían recibido corticoides prenatales. Por lo tanto, y de acuerdo con nuestros resultados, la extensión de la administración prenatal de corticoides a los PT sería una medida eficaz en la reducción de la estancia hospitalaria y del consumo de recursos.

El corte a las 34 semanas no deja de ser arbitrario, porque aunque clásicamente se considera que a esta edad gestacional se ha alcanzado la madurez arquitectónica y bioquímica del pulmón, después de analizar estos datos parece claro que no es así. Al analizar la morbilidad según edad gestacional, se encontró una reducción significativa del riesgo a medida que se incrementa la edad gestacional; sin embargo, el efecto beneficioso de la corticoterapia prenatal se observa durante todo el periodo de la prematuridad tardía con independencia del peso al nacer. Además, los corticoides no solo influyen en la madurez estructural y funcional del pulmón fetal sino que también poseen efectos extrapulmonares que contribuyen a la maduración de los diferentes órganos y sistemas<sup>7,30,31</sup>.

Algunos estudios no apoyan la administración prenatal de corticoides. En el estudio de Gyamfi-Bannerman et al.<sup>32</sup>, observacional y multicéntrico, no encontraron que la exposición prenatal a los corticoides disminuyese la morbilidad respiratoria entre los PT. Una limitación importante de este estudio es que ninguna de las mujeres recibió los corticoides durante las 34-36 semanas y que se desconoce cuándo los recibieron, pues su efecto se reduce con el paso del tiempo. En este trabajo, la mayoría de las mujeres recibieron un ciclo completo de corticoides antes de

las 34 semanas (la edad gestacional media de administración fue  $31^{+6} \pm 2^{+2}$  semanas). El tiempo transcurrido hasta el parto fueron  $27,2 \pm 15,4$  (0-65) días, y en el 12,5% de los casos el nacimiento tuvo lugar en los 7 días siguientes a su administración.

Otro estudio es un ensayo clínico brasileño en el que se seleccionaron 320 mujeres entre 34 y 36 semanas, a las que se administró un ciclo de corticoides o placebo. La tasa de distrés respiratorio agudo fue muy baja en ambos grupos y la de TTRN, similar y elevada entre ambos grupos, por lo que el estudio no tuvo la potencia suficiente para detectar diferencias significativas<sup>33</sup>.

Hasta el momento, ningún ensayo clínico ha evaluado los efectos adversos a largo plazo de la administración de corticoides prenatales durante el periodo de la prematuridad tardía. Los más descritos son la alteración del crecimiento y del neurodesarrollo. En modelos animales se ha comprobado que los corticoides inducen la apoptosis y la muerte celular en el cerebro de los animales expuestos. En la mayoría de los humanos el proceso de división neuronal ya se ha completado a las 24 semanas de gestación, pero no así el de los oligodendrocitos, principales células implicadas en la síntesis de mielina, cuyo crecimiento más rápido ocurre entre las 34 y 36 semanas de gestación. Esto haría a los PT más vulnerables a los posibles efectos neurológicos adversos de los corticoides prenatales que los más prematuros<sup>34</sup>. Un estudio sueco reciente sugiere que el efecto beneficioso de los corticoides prenatales se prolonga más allá de las 34 semanas y no parece incrementar el riesgo de efectos neurológicos adversos<sup>35</sup>. Todo ello justifica la necesidad de un seguimiento a largo plazo de este gran grupo de prematuros y más estudios sobre los posibles efectos secundarios antes de confirmar su recomendación.

Uno de los efectos adversos a corto plazo más temido es la posibilidad de aumentar el riesgo de infección perinatal entre los PT, riesgo incrementado debido a la inmadurez de su sistema inmune<sup>36</sup>, y es por ello que valoramos y comparamos la incidencia de sepsis, no observando diferencias entre ambos grupos. Por lo tanto, en este estudio los corticoides prenatales no aumentaron el riesgo de infección en los PT.

## Conclusión

La morbilidad, especialmente respiratoria, de los PT de nuestro medio es significativamente inferior en los que recibieron corticoides prenatales, sin efectos adversos a corto plazo. Si se confirma la ausencia de efectos negativos a largo plazo, podría ser útil prolongar la administración prenatal de corticoides más allá de las 34 semanas de gestación, con la consiguiente reducción significativa en las tasas de morbimortalidad, duración de la estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en la UCIN, utilización de recursos e impacto económico-social relacionados con este grupo poblacional.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



## Bibliografía

1. Shapiro-Mendoza CK. Infants born late preterm: Epidemiology, Trends and Morbidity Risk. *NeoReviews*. 2009;10:287–94.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75–84.
3. Tonse NK, Raju MD. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol*. 2006;33:751–63.
4. Darcy AE. Complications of the late preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009;23:78–86.
5. Demestre X, Raspall F, Martinez S, Vila C, Elizari M, Sala P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:291–8.
6. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osioviich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks gestation: A population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:109–13.
7. Vidaeff AC, Doyle NM, Gilstrap LC. Antenatal corticosteroids for fetal maturation in women at risk for preterm delivery. *Clin Perinatol*. 2003;30:825–40.
8. Roberts D. Antenatal corticosteroids in late preterm infants. *BMJ*. 2011;342:1614.
9. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: What's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:448–57.
10. Joseph KS, Nette F, Scott H, Vincer MJ. Prenatal corticosteroid prophylaxis for women delivering at late preterm gestation. *Pediatrics*. 2009;124:835–43.
11. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. Singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992–2002. *Semin Perinatol*. 2006;30:8–15.
12. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:120–5.
13. Fuchs K, Gyamfi C. The influence of obstetric practices on late prematurity. *Clin Perinatol*. 2008;35:343–60.
14. Lee YM, Cleary-Goldman J, d'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol*. 2006;33:777–92.
15. Bettgowda VR, Dias T, Davidoff MJ, Damus K, Callaghan WM, Petrini JR. The relationship between cesarean delivery and gestational age among US singleton births. *Clin Perinatol*. 2008;35:309–23.
16. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: Recognizing the importance of the problem. *Semin Perinatol*. 2008;35:53–67.
17. Gyamfi-Bannerman C. Obstetric decision-making and the late and moderately preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:132–7.
18. Leone A, Ersfeld P, Adams M, Schiffer PM, Bucher HU, Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr*. 2012;101:6–10.
19. Carter MF, Fowler S, Holden A, Xenakis E, Dudley D. The late preterm birth rate and its association with comorbidities in a population-based study. *Am J Perinatol*. 2011;28:703–7.
20. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. «Late preterm» infants: A population at risk. *Pediatrics*. 2007;120:1390–401.
21. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among «healthy», late preterm newborns. *Semin Perinatol*. 2006;30:54–60.
22. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: We need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006;30:28–33.
23. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion, no. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2011;117:422–4.
24. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30:34–43.
25. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: Prevention is better than cure! *Am J Perinatol*. 2008;25:75–8.
26. Bonnano C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: Are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:47–63.
27. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, Paré E, Adamczak J, Srinivas SK. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: A decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012:491595.
28. Malloy MH. Antenatal steroid use and neonatal outcome: United States 2007. *J Perinatol*. 2012;32:722–7.
29. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454.
30. Kamath BD, Marcotte MP, DeFranco EA. Neonatal morbidity after documented fetal lung maturity in late preterm and early term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:518, e1–8.
31. Antenatal corticosteroids to reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-top Guideline No. 7. 2010.
32. Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, et al. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;119:555–9.
33. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: Randomized clinical trial. *BMJ*. 2011;342:d1696.
34. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:154–7.
35. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:1415–21.
36. Benjamin DK, Stoll BJ. Infection in late preterm infants. *Clin Perinatol*. 2006;33:871–82.