



Recibido: 8 de septiembre de 2011

Aceptado: 20 de febrero de 2012

Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México

Miriam Ayde Cervantes-Ruiz,* María Antonieta Rivera-Rueda,† Gabino Yescas-Buendía,§ Raúl Villegas-Silva,|| Graciela Hernández-Peláez¶

* Médico Residente del Curso de Especialización en Neonatología 2009-2011.

† Subdirectora Académica y de Gestión Educativa.

§ Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

|| Coordinador de Investigación en Neonatología.

¶ Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

RESUMEN

Introducción: La hemorragia intraventricular (HIV) es una complicación en el recién nacido prematuro y su incidencia aumenta inversamente en relación a la edad gestacional y peso al nacer. Las medidas de cuidado y tratamiento en los recién nacidos con HIV van cambiando con el tiempo, el objetivo del estudio fue conocer los principales factores asociados a la HIV en la población de estudio, y considerar las medidas tendientes a disminuir esta patología. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de casos de recién nacidos prematuros, con diagnóstico de HIV egresados de las terapias neonatales durante el año 2009. Se analizaron variables maternas y neonatales mediante estadística descriptiva y se determinaron factores asociados a la gravedad de la HIV por medio del cálculo de razón de momios (OR) con intervalo de confianza al 95% (IC95%). **Resultados:** La frecuencia de HIV fue de 6.1% y de acuerdo a la gravedad de la HIV, el grado I ocurrió en el 62%, grado II en 22%, grado III en el 13% y en 3% grado IV. Los factores asociados a hemorragia grado III y IV, fueron peso < 1,000 g con OR 5.75 (1.35, 24.49), Apgar menor de 6 a los cinco minutos con OR de 22.71 (2.06, 249.5) y enterocolitis necrosante con OR de 8 (1.78, 35.93). **Conclusiones:** El neonato pretérmino es de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular. En la población estudiada, los factores asociados a HIV grado III y IV fueron el peso menor a 1,000 g, Apgar bajo y ECN.

Palabras clave: Hemorragia intraventricular, prematuridad.

ABSTRACT

Introduction: The intraventricular hemorrhage (IVH) is a complication of the preterm infants and the incidence is inversely related to gestational age and birth weight. The care and treatment of those babies with IVH has been changing over time. Objective: determine the factors associated in the development of IVH in the study group and also consider measures to reduce this pathology. **Material and methods:** A cross-sectional retrospective study was designed to assess premature infants with IVH, at the time of discharge from the neonatal therapy during 2009. Maternal and neonatal conditions were analyzed using descriptive statistics and factors associated with the severity of the IVH with odds ratio and (CI 95%). **Results:** The overall rate of IVH was 6.1%. Grade I occurred in 62%, grade II in 22%, grade III in 13% and grade IV, 3%. Birth weight less 1000 g (5.75, 1.35-24.49), Apgar score 4-6 at five minutes (22.71, 2.06-249.5) and necrotizing enterocolitis (8, 1.78-35.93), were associated with IVH grade III and IV. **Conclusion:** Preterm infants are at risk for developing intraventricular hemorrhage. In this study, birth weight less 1,000 g, low Apgar score and necrotizing enterocolitis were associated with IVH grade III and IV.

Key words: Intraventricular hemorrhage, prematurity.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intraventricular (HIV) es una complicación en el recién nacido prematuro y se origina en la matriz germinal subependimaria. Esta zona está irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin membrana basal, frágil y vulnerable a la inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la presión arterial. La incidencia en los recién nacidos menores de 1,500 g ha disminuido de un 40-50% a principio de los 80's hasta un 20% en la actualidad y su incidencia aumenta con el grado de prematuridad, con predominio en aquellos que pesan menos de 1,000 g al nacer y en neonatos con peso entre 500 a 750 g; la incidencia es de un 45%. La gravedad de la HIV está en relación inversa a la edad gestacional y al peso menor de 1,500 g; más del 90% de las hemorragias intraventriculares ocurren en las primeras 72 horas después del nacimiento, el 50% durante el primer día y prácticamente el 100% dentro de los 10 primeros días de vida.¹⁻⁶

La patogenia es multifactorial debido a la fragilidad vascular de la matriz germinal y a las alteraciones del flujo cerebral de las plaquetas y de los factores de coagulación. Los factores de riesgo asociados pueden ser de origen materno (preeclampsia, ruptura de membranas y/o corioamnioitis), intraparto (vía de nacimiento vaginal o abdominal, asfixia fetal) y condiciones del recién nacido (peso, edad gestacional, restricción en el crecimiento intrauterino, hipoxemia, acidosis y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, entre otras).^{1,6-13}

Se recomienda que entre los 7-14 días de vida y entre las 36-40 semanas de edad gestacional corregida se realice el ultrasonido transfontanelar a todos los recién nacidos con edad gestacional < 30 semanas, para detectar lesiones como leucomalacia periventricular y ventriculomegalia, que afectarán el neurodesarrollo a largo plazo. En aquellos neonatos con ventilación asistida la monitorización debe ser estrecha.¹⁴

Existen medicamentos que se han utilizado para prevenir la HIV, algunos son: fenobarbital, vitamina E, indometacina e ibuprofeno. En el momento actual no existe ninguna terapia específica que limite la HIV, o que prevenga sus complicaciones; el tratamiento está dirigido a preservar la perfusión cerebral y a minimizar el daño.¹⁴

Dado que las medidas de cuidado y tratamiento en los recién nacidos con riesgo de desarrollo de HIV van cambiando con el tiempo y en las diferentes unidades de atención médica, consideramos que es necesario estudiar y conocer los principales factores asociados en la población atendida en el Instituto y que en su gran mayoría son de alto riesgo, así como las medidas tendientes a disminuir esta patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y transversal de los casos de HIV en recién nacidos pretérmino atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre de 2009. El método de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. Se excluyeron recién nacidos con malformación congénita y expediente clínico incompleto.

Las variables maternas estudiadas incluyeron: edad materna, la vía de nacimiento y patología materna. De las neonatales: edad gestacional, peso al nacer, calificación de Apgar, reanimación neonatal básica o avanzada, lesiones asociadas a la vía de nacimiento, soporte ventilatorio temprano, días de ventilación y patología neonatal. La hemorragia se identificó en todos los casos por medio de ultrasonido transfontanelar y se clasificó de acuerdo a la clasificación de Papile: grado I: hemorragia aislada de la matriz germinal; grado II, hemorragia intraventricular con tamaño ventricular normal; grado III, hemorragia intraventricular con dilatación ventricular; grado IV, hemorragia intraventricular y parenquimatosa.

El análisis de los datos se efectuó mediante estadística descriptiva, se utilizó chi cuadrada para comparar las variables y los diferentes grados de HIV, se calculó razón de momios (OR), con intervalo de confianza al 95% (IC95%) para establecer la asociación de factores.

RESULTADOS

En el periodo de estudio nacieron 1,182 neonatos menores de 37 semanas de gestación y se identificaron 72 casos de recién nacidos con diagnóstico de HIV, correspondiendo a una frecuencia del 6.1%. Del total de casos, no se incluyeron ocho, debido a que no se encontró el expediente clínico, por lo que se

analizaron los resultados de 64 casos. La hemorragia grado I ocurrió en 40 pacientes (62.5%); grado II, en 14 (21.8%); grado III, en ocho (12.5%), y en dos casos (3.1%) se presentó grado IV.

La edad materna promedio fue de 31 ± 7 años, la edad mínima fue de 16 años y la máxima de 44 años. Al 83% de los casos se les aplicó un esquema completo de esteroides prenatales. Predominó la operación cesárea como vía de nacimiento en el 90.6% de los casos y dentro de la patología materna asociada a la presentación de la HIV, se observó que la preeclampsia estuvo presente en el 45%, en segundo lugar el parto pretérmino y en tercero la ruptura prematura de membranas. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (*Cuadro I*).

La distribución de la población respecto a la edad gestacional, peso al nacer y sexo se muestra en el *cuadro II*, sin diferencias estadísticas entre los diferentes grupos.

La calificación de Apgar obtenida a los cinco minutos de vida en la mayoría de los niños tuvo una puntuación de 7 a 9; sin embargo, en aquellos niños con hemorragia grado IV la puntuación de Apgar fue menor a 6.

El 61% de los pacientes requirió medidas de reanimación básica y el 39%, avanzada, sin diferencias estadística entre los grupos.

Se aplicó dosis profiláctica de surfactante en la Unidad Tocoquirúrgica en el 61% de los casos; el 47% requirió ventilación mecánica en las primeras ocho horas posteriores al nacimiento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (*Cuadro III*).

Entre las patologías asociadas, la más frecuente fue la sepsis en el 71.9% de los casos y en segundo lugar, las apneas en el 65.6%. En el 60.9% de los casos se usó indometacina en el primer día y 53.1% en el segundo (*Cuadro IV*).

Cuadro I. Hemorragia intraventricular de acuerdo a patología materna y vía de nacimiento.

	Grado de hemorragia intraventricular			
	I n = 40 (%)	II n = 14 (%)	III n = 8 (%)	IV n = 2 (%)
Patología materna				
Preeclampsia	18 (45)	5 (35.7)	4 (50)	2 (100)
Ruptura prematura de membranas	11 (27.5)	3 (21.4)	1 (12.5)	1 (50)
Parto pretérmino	9 (22.5)	6 (42.8)	3 (37.5)	0
Corioamnioitis	6 (15)	2 (14.3)	1 (12.5)	0
Vía de nacimiento				
Parto	3 (7.5)	2 (1.4)	0	1 (50)
Cesárea	37 (92.5)	12 (85)	8 (100)	1 (50)
Uso de fórceps	0	2 (14)	0	1 (50)

Las lesiones físicas asociadas a la vía de nacimiento, se observaron en el 37.5% de los casos, correspondiendo a equimosis el 83%, cefalohematoma en cuatro casos (6.25%) y un caso de fractura de húmero derecho relacionada con extracción difícil.

Se obtuvieron los valores de hematocrito a las 24, 48 y 72 horas del nacimiento, observando una disminución progresiva hasta el momento del diagnóstico.

Los factores asociados a hemorragia grado III y IV fueron el peso por debajo de los 1,000 g ($p = 0.035$) con OR 5.75 (1.35, 24.49); Apgar, menor de seis a los

cinco minutos ($p = 0.0008$) con OR de 22.71 (2.06, 249.5), y la presencia de enterocolitis necrosante ($p = 0.011$) con OR de 8 (1.78, 35.93).

DISCUSIÓN

La documentación, el análisis y el reporte de la HIV en neonatos pretermino, es importante en instituciones con terapias neonatales de países en vías de desarrollo. En este estudio realizado en el INPer,

Cuadro II. Hemorragia intraventricular según características neonatales.

	Grado de hemorragia intraventricular			
	I n = 40 (%)	II n = 14 (%)	III n = 8 (%)	IV n = 2 (%)
Edad gestacional (semanas)				
< 28	6 (15)	2 (14.3)	2 (25)	0
28 a 30	14 (35)	7 (50)	1 (12.5)	0
31 a 33	10 (25)	3 (21.4)	4 (50)	1 (50)
34 a 36	10 (25)	2 (14.3)	1 (12.5)	1 (50)
Peso al nacer (g)				
628-1,000	4 (10)	4 (28.5)	5 (62.5)	0
1,000-1,499	14 (35)	5 (35.7)	1 (12.5)	1 (50)
1,500-2,499	12 (30)	4 (28.5)	2 (25)	1 (50)
2,500-3,999	10 (25)	1 (7.1)	0	0
Sexo				
Femenino	18 (45)	6 (43)	5 (62.5)	2 (1.00)
Masculino	22 (55)	8 (57)	3 (37.5)	0

la frecuencia de HIV en neonatos por debajo de las 37 semanas de gestación egresados de las terapias neonatales fue de 6.1%.

En general, los estudios realizados sobre HIV a nivel internacional están enfocados al análisis de los neonatos menores de 1,500 g y menores de 32 semanas, específicamente en Latinoamérica la incidencia es variable; Ferreyra M y cols. en Argentina¹⁵ reportan una incidencia del 40%, Ayala-Mendoza y cols. en Colombia,¹⁶ un 29.8% y en México, en la ciudad de Monterrey, Barragán-Lee y cols.¹⁷ un 62%. En contraste, nuestro estudio destaca que esta patología puede estar presente en recién nacidos con edad gestacional por arriba de las 32 semanas y con peso mayor a 1,500 g.

En relación a la gravedad de la HIV, el grado III y IV se presentó en el 16% de todos los casos y en los menores de 1,500 g en el 21%, siendo menor que lo reportado para el mismo grupo de peso por Ferreyra y cols. (34%) y Ayala-Mendoza y cols. (31%); pero Barragán-Lee reporta una menor incidencia (14.16%).¹⁵⁻¹⁷

Shankarany y cols.⁸ determinaron factores protectores para el desarrollo de presentaciones graves (grado III y IV) dentro de los cuales está la preeclampsia, el curso completo de esteroides prenatales, el sexo femenino, la mayor edad gestacional y el mayor peso al nacer. La preeclampsia en México es una patología que se observa en un 20% asociada tanto a partos de término como pretérmino, y en estos últimos, las condiciones maternas determinan la interrupción del embarazo.^{18,19} En esta serie de casos, se observó que la preeclampsia fue la principal patología materna asociada, sin encontrar diferencias en cuanto a la gravedad de la HIV. Se ha reportado que el tratamiento con esteroides prenatales (betametasona y dexametasona) confiere protección para HIV severa.^{20,21} En este estudio, el 83% de los casos recibieron esquema completo prenatal con esteroides, comparado con 7% reportado por Barragán-Lee.¹⁷ En este estudio únicamente se encontró que los neonatos menores de 1,000 g tuvieron 5.75 veces más riesgo de presentar hemorragia III y IV.

Cuadro III. Hemorragia intraventricular de acuerdo a las características al nacer.

	I n = 40 (%)	Grado de hemorragia intraventricular		
		II n = 14 (%)	III n = 8 (%)	IV n = 2 (%)
Apgar a los 5 minutos				
0-3	0	0	0	0
4-6	0	1	2	1
7-9	40 (100)	(7.1) 13 (92.8)	(25) 6 (75)	(50) 1 (50)
Reanimación				
Básica	24 (60)	10 (71.4)	5 (62.5)	0
Avanzada	16 (40)	4 (28.6)	3 (37.5)	2 (100)
Surfactante en UTQ	24 (60)	9 (64.3)	5 (62.5)	1 (50)
Ventilación mecánica en las primeras 8 horas	17 (42.5)	7 (50)	5 (62.5)	1 (50)

Otro de los puntos de controversia ha sido la vía de resolución del embarazo. En los menores de 750 g, la vía vaginal se ha asociado a hemorragia grave con mal pronóstico y la cesárea no se ha encontrado que disminuya la mortalidad ni las alteraciones en el neurodesarrollo a los dos años de edad en los menores de 1,250 g.^{11,13} Riskin y cols. reportan que en neonatos menores de 1,500 g y de 24 a 34 semanas de gestación, la tasa de hemorragia severa fue similar en los obtenidos por vía cesárea o vaginal.¹² En cambio, en Colombia, Ayala-Mendoza y cols. y, en México, Barragán-Lee, reportan a la cesárea como un factor protector de HIV en menores de 1,500 g.^{16,17} En nuestro estudio, la mayoría de recién nacidos fueron obtenidos por cesárea y el diseño del estudio no permite determinar si la vía de nacimiento influye en la presencia de HIV.

En neonatos menores de 33 semanas se ha reportado que existe una asociación entre la presencia de corioamnionitis, sepsis temprana y hemorragia intraventricular grave.²² Estas patologías estuvieron presentes en este estudio en la descripción de los casos con HIV; la ruptura prematura de membranas se presentó en el 25%; corioamnionitis, en el 14.1%, y la sepsis, en el 71.9%.

En la literatura se han reportado varios factores de riesgo neonatal asociados a la presencia de HIV como son: la calificación de Apgar menor de 7 a los cinco minutos de vida, asfixia perinatal, presencia de neumotórax, enterocolitis necrosante, conducto arterioso sintomático, el tipo de ventilación mecánica y el uso de surfactante.⁸ En este trabajo fueron factores asociados a las formas graves, la calificación de Apgar entre 4 y 6 a los cinco minutos de vida y la presencia de enterocolitis.

Cuadro IV. Hemorragia periventricular de acuerdo a patología neonatal asociada y uso de indometacina.

	Grado de hemorragia intraventricular			
	I n = 40 (%)	II n = 14 (%)	III n = 8 (%)	IV n = 2 (%)
Patología neonatal				
Conducto arterioso sintomático	14 (35)	5 (35.7)	3 (37.5)	0
Apneas	22 (55)	11 (78.6)	7 (87.5)	2 (100)
Convulsiones	1 (2.5)	0	0	1 (50)
Sepsis	28 (70)	10 (71.4)	6 (75)	2 (100)
Enterocolitis necrosante	4 (10)	2 (14.3)	5 (62.5)	0
Uso de indometacina (días de vida)				
Primero	22 (55)	10 (71.4)	6 (75)	1 (50)
Segundo	19 (47.5)	9 (64.3)	5 (62.5)	1 (50)
Tercero	19 (47.5)	8 (57.1)	5 (62.5)	1 (50)

Cuadro V. Valor del hematocrito y grado de hemorragia intraventricular.

Horas de vida	Grado de hemorragia intraventricular			
	I $\bar{x} \pm DE$	II $\bar{x} \pm DE$	III $\bar{x} \pm DE$	IV $\bar{x} \pm DE$
4	45.19 \pm 5.68	45.62 \pm 7.63	45 \pm 3.28	45.6 \pm 6.08
48	37.77 \pm 15.27	40.59 \pm 13.49	38.15 \pm 15.75	26.7 \pm 37.75
72	33.77 \pm 6.29	34.36 \pm 15.60	38.09 \pm 5.08	41.25 \pm 9.97
Al momento del diagnóstico	35.28 \pm 4.65	36.92 \pm 5.93	35.24 \pm 4.23	32.65 \pm 0.21

$\bar{x} \pm DE$: promedio \pm desvío estándar.

La indometacina postnatal se ha utilizado para el cierre de conducto arterioso y prevención de HIV; su efecto radica, entre otros, en regular el flujo sanguíneo cerebral y la maduración de la microvasculatura cerebral. Los reportes en la literatura indican una disminución en la incidencia y gravedad de la HIV; sin embargo, a largo plazo no se han encontrado beneficios en el neurodesarrollo ni la mortalidad.^{14,23} En este estudio su reporte se debe a que como norma institucional, su uso estaba indicado en pacientes prematuros sometidos a ventilación asistida, práctica clínica que en la actualidad ha caído en desuso.

Una limitante del estudio fue su naturaleza retrospectiva.

La prevención de la HIV en su forma grave (grado III y IV) es un reto para la medicina perinatal, por lo que acciones para la prevención del parto pretérmino, el uso de esteroides prenatales en pacientes de riesgo, la vigilancia fetal intraparto, la decisión de la vía de nacimiento, el manejo de los problemas respiratorios y hemodinámicos en apego a las guías de manejo clínico, mejorarán el pronóstico a corto y largo plazo, y será de suma trascendencia médica, familiar y social. La adopción de las mejoras de manejo en nuestro medio y en unidades que atiendan a pacientes con estas características puede ser de gran importancia en nuestro país con una mejora en la calidad de vida de los egresados de una UCIN.

REFERENCIAS

- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67: 1-8.
- Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000; 5: 3-16.
- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 428.
- Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F53-9.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147:e1-8.
- Amato M, Konrad D, Hüppi P, Donati F. Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *Eur Neurol* 1993; 33: 299-303.
- Shaver DC, Bada HS, Korones SB, Anderson GD, Wong SP, Arheart KL. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 831-7.
- Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 491-7.
- Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section *versus* expectant management for delivery of the small baby. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; 2: CD000078. DOI: 10.1002/14651858.CD000078.
- Paul DA, Sciscione A, Leef KH, Stefano JL. Caesarean delivery and outcome in very low birthweight infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 41-5.
- Deulofeu R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 525.
- Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 21-8.
- Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight ($\leq 1,250$ g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 207-12.

14. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management and prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35: 777-vii. doi:10.1016/j.clp.2008.07.014.
15. Ferreyra M, D'Agustini M, Demarchi M, Emmerich J, Torne-sello B, Aguado A et al. Hemorragia intraventricular-matriz germinal (HIV-MG) Nuestra experiencia. *Rev Neur* 2007; IX: 124-31.
16. Ayala-Mendoza AM, Carvajal-Kalil LF, Carrizosa-Moog J, Galindo-Hernández A, Cornejo-Ochoa JW, Sánchez-Hidalgo Y. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2004; *Iatreia* 2004(20): 341-53.
17. Barragán-Lee JR, Valenzuela-García L, Guerra-Tamez A, Rodríguez-Balderrama I. Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1,500 g en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. *Medicina Universitaria* 2005; 7: 116-22.
18. Calderón GJ, Vega MG, Velásquez TIJ, Morales CR, Vega-Malagón AJ. Factores de riesgo materno asociado al parto pretérmino. *Rev Med IMSS* 2005; 43: 339-42.
19. Villanueva-Egan LA, Contreras-Gutiérrez AK, Pichardo-Cuevas M, Rosales-Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 542-8.
20. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone *versus* antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117: 1503-10.
21. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 26-30.
22. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.e1-6.
23. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;7. Art. No.: CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.

Correspondencia:

Dra. María Antonieta Rivera Rueda

Montes Urales Núm. 800,

Col. Lomas de Virreyes

11000 México D.F.

Correo electrónico: revistainper@inper.mx