



Revista Médica Sinergia
Vol. 6, Núm. 11, noviembre. 2021,
[e708](#)



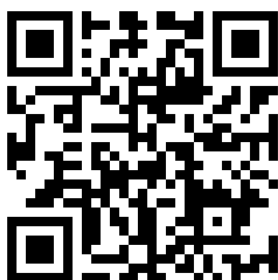
<https://doi.org/10.31434/rms.v6i11.708>



revistamedicasinergia@gmail.com

Uso de corticoesteroides prenatales durante la labor de parto prematuro

Use of prenatal corticosteroids during preterm labor



¹Dra. Andrea Cubillo Espinoza

Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6949-3179>

Recibido
06/08/2021

Corregido
10/09/2021

Aceptado
20/09/2021

RESUMEN

Casi la mitad de los nacimientos pretérminos son causados por procesos inflamatorios, que terminan resultando en una labor de parto prematuro. Estos niños nacidos en un periodo temprano, los hace altamente vulnerables al no tener, en la mayoría de las veces, la madurez en su organismo, destacándose de esta manera su sistema respiratorio. Muchos de ellos se verán en la necesidad de oxígeno suplementario, tratamientos e invasiones, así como largas estancias hospitalarias que, a la larga, llevan a un mayor riesgo de contagio de microorganismos, que terminan complicando su evolución. La mortalidad de estos niños se ve especialmente elevada, sobre todo en los nacidos previo a las 28 semanas de gestación. El uso de corticoesteroides prenatales ha demostrado la disminución de la morbilidad respiratoria en esta población, reduciendo sobre todo la aparición de taquipnea transitoria en el neonato y el síndrome de distrés respiratorio. El uso de corticoesteroides es de las terapias más utilizadas en el manejo del parto pretérmino, y de las más importante como parte de una buena evolución en el neonato. En este artículo, se procederá a realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios y consensos sobre el uso de corticoesteroides prenatales, así como sus beneficios y consecuencias.

PALABRAS CLAVE: corticoesteroides prenatales; labor pretérmina; membrana hialina; taquipnea transitoria; síndrome de distrés respiratorio.



ABSTRACT

Almost half of preterm births are caused by inflammatory processes, that's results in a preterm labor. These babies born in an early stage, makes them highly vulnerable by not having, almost every time, a mature organism, most importantly their respiratory system. Most of them will be in the necessity of supplementary oxygen, treatment, and invasions, like long hospital stay, that at long term will take a higher risk of contagious microorganisms that affects its evolution. Mortality in these kids seems especially elevated on those born before 28 weeks of gestation. Prenatal corticosteroid use has shown the decrease of respiratory morbidity in this population, reducing especially the appearance of transient tachypnea of the newborn and respiratory distress syndrome. The use of corticosteroids is one of the most used therapies in preterm labor and one of the most important for having a good outcome in the newborn. In this article will proceed a bibliographic review about recent studies and consensus about the use of antenatal corticosteroids, as well as its benefits and consequences.

KEYWORDS: antenatal corticosteroids; preterm labor; hyaline membrane disease; transient tachypnea, respiratory distress syndrome.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica de Costa Rica (UNIBE). Cód. [MED12102](#). Correo: dra.cubillo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La identificación del inicio de la labor de parto es ya un acto complejo, que aún se desconoce realmente que provoca su desenlace (1), y todavía lo es más identificar aquellas mujeres que inician con contracciones de forma prematura, aun siendo la labor de parto prematuro una de las causas de hospitalización en las embarazadas.

Se define como parto pretérmino al nacimiento del feto entre las 20 0/7 y 36 6/7 semanas de gestación (2,3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se dividen en subcategorías: prematuros extremos de menos de 28 semanas, muy prematuros de 28 a 32 semanas, y prematuros moderados a tardíos de 32 a 37 semanas (3). El parto pretérmino es un problema de salud pública, dada la alta mortalidad neonatal, la morbilidad a largo plazo y los problemas económicos de salud

(4). El diagnóstico de la labor pretérmino generalmente va acompañado por contracciones uterinas regulares, descarga vaginal con dilatación cervical, borramiento o ambas, o la presentación de contracciones regulares y dilatación cervical de al menos 2cm (2).

A causa del parto pretérmino, se estiman aproximadamente un 70% de las muertes neonatales y un 36% de muertes en infantes, así como un alto porcentaje de discapacidad neurológica en niños (5). Según datos de la US National Vital Statistics, existe un 9.7% de embarazo pretérmino en embarazos únicos versus un 56.6% de embarazados gemelares (4). A nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud, el parto pretérmino afecta a 15 millones de niños y madres, siendo la principal causa de defunción en niños menores de cinco años (3). Casi la mitad de los partos pretérminos son causados por un proceso feto - materno inflamatorio, que resulta en una ruptura de

membranas prematuras con o sin corioamnionitis o parto pretérmino (6).

Los niños pretérminos tienen un riesgo amplio a corto y largo plazo de condiciones respiratorias, metabólicas y neurológicas (7), como hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante (8). Los niños nacidos entre las 34 y 36 semanas de gestación (pretérmino tardío) están en un riesgo mayor de presentar enfermedades respiratorias adversas (9), como por ejemplo el síndrome de distrés respiratorio (ARDS). En la historia, los tratamientos no farmacológicos para prevenir nacimientos pretérminos incluían reposo, abstinencia de relaciones sexuales y orgasmo e hidratación; sin embargo, carecen de evidencia sobre su efectividad (2). El uso de tratamiento farmacológico incluye el uso de tocolíticos para inhibir las contracciones uterinas, así como el uso de antibióticos para tratar la infección intrauterina (2). A lo largo de los años, múltiples estudios han demostrado la disminución en la tasa de distrés respiratorio neonatal, con la administración de prenatales previos, los cuales se utilizan para la maduración pulmonar fetal y otros órganos en desarrollo (6,8,9).

En el presente artículo, se realizará una revisión bibliográfica de los últimos cinco años sobre la labor de parto pretérmino, así como el empleo de corticoesteroides prenatales utilizados para la prevención de múltiples patologías causadas en el neonato, sus beneficios y consecuencias.

MÉTODO

Se realizó el estudio bibliográfico de 34 artículos, de los cuales se utilizaron 23 referencias bibliográficas actualizadas en los últimos cinco años. Se utilizaron palabras clave como: Labor de pretérmino, Neonato

pretérmino, Parto pretérmino, Corticoesteroides, Síndrome de distrés respiratorio. La búsqueda fue realizada en distintos medios de información: PubMed, UpToDate, Google Scholar, Medscape. Los artículos que fueron considerados califican, según el Instituto de Medicina, como guías de práctica clínica, definidas como: hechos sistemáticamente desarrollados para asistir al trabajador de salud y al paciente sobre su manejo apropiado según sus circunstancias. La búsqueda incluyó: estudios de mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino, así como el uso de corticoesteroides. Se encontraron documentos entre artículos científicos originales, guías clínicas de práctica, libros y revistas científicas, en idiomas inglés y español.

FISIOPATOLOGÍA DEL PARTO PRETÉRMINO

El parto pretérmino espontáneo se puede entender mejor como un síndrome en el cual aparecen manifestaciones clínicas de trabajo de parto prematuro, rotura prematura de membranas, y borramiento y dilatación cervicouterinos prematuros sin trabajo de parto, como consecuencia de múltiples etiologías que pueden ocurrir solas o en combinación (1).

Las contracciones uterinas conllevan una interacción entre la actina y la miosina (sobre todo la miosina y la cadena ligera de fosforilación), con las células miometriales; esta interacción está medida por la cadena ligera miosina-quinasa (10).

La fisiopatología del parto pretérmino incluye al menos cuatro procesos, los que resultan en una labor espontánea y de parto (11):

- **Activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H-H-A)**

materno o fetal inducida por estrés: la hormona liberadora de corticotropina (CRH), idéntica en estructura y función a los neuropéptidos de origen hipotalámico, es uno de los primeros mediadores neuroendocrinos en la labor espontánea y fetal (12). Según el embarazo avanza, la CRH aumenta su expresión en la circulación materna y fetal. El cortisol, el cual es una hormona relacionada con el estrés, se activa en el eje y se ve involucrada en la labor de parto a término, así como en el bajo peso al nacer del neonato (13).

La activación del eje H-H-A aumenta la síntesis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), el cual se convierte posteriormente en el hígado fetal en 16-hidroxi-dehidroepiandrosterona. La placenta convierte el DHEA en estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3), los cuales, ante la presencia de los receptores alfa de estrógenos y una disminución de receptores de progesterona, aumentan la unión de la formación de los receptores de oxitocina, la actividad de la prostaglandina y las enzimas responsables de la contracción uterina (1,11,14).

- **Inflamación e infección:** estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de patógenos y una microbiota alterada, es de los factores predisponentes para la labor de parto pretérmino (11). Las infecciones sistémicas maternas, como pielonefritis y neumonía, se asocian con frecuencia con el inicio del trabajo de parto prematuro en el ser humano (1). La infección e inflamación fetal se han relacionado con la génesis de la lesión fetal o neonatal, que da lugar a parálisis

cerebral y enfermedad pulmonar crónica. Los estudios microbiológicos e histopatológicos indican que la inflamación relacionada con infecciones puede suponer entre 25 y 40% de los casos de parto prematuro (1).

- **Hemorragia decidual:** la disminución de flujo sanguíneo al útero produce isquemia uteroplacentaria, que lleva a la lesión de los tejidos por peróxidos lípidos y radicales libres de oxígeno, que producen endotelina, prostanoïdes y proteasas, o estrés fetal y aumento de la CRH. La hemorragia decidual puede actuar en la vía de la insuficiencia placentaria y/o en la del estrés fetal por la hipoxemia (1,14). La activación prematura de este mecanismo conduce a la RPMP; el antecedente clínico hasta en el 40% de todos los partos prematuros, el mecanismo preciso de activación de la membrana/decidua es dudoso, pero se han propuesto enzimas de degradación de la matriz y apoptosis (1).
- **Distensión uterina patológica:** la distensión del útero, causada ya sea por una gestación múltiple, polihidramnios, son causa estudiada de labor de parto pretérmino. Se da una distensión de las células miometriales que inducen a la formación de brecha de salida de receptores de oxitocina y producción de citoquinas inflamatorias (11), y estas contribuyen a la activación miometrial, y madurez pretérmino cervical.

MANEJO DE LABOR PRETÉRMINO CON CORTICOESTEROIDES

El manejo de parto pretérmino con terapia de corticoesteroides es una de las terapias

conocidas más importantes, que han demostrado mejorar el desenlace del neonato, reduciendo su mortalidad, y disminuyendo las tasas del síndrome de distrés respiratorio (15), así como las tasas de muerte neonatal, muerte perinatal, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, e infección sistémica en las primeras 48 horas de vida (16).

Sin embargo, en el año 2015 se pusieron en duda los beneficios versus los daños posibles que pudieran provocar los corticoesteroides en los niños, ya que se menciona que no había una reducción de la mortalidad entre los infantes que estaban por debajo del quinto percentil para peso al nacimiento, y estuvo asociado con un aumento en la incidencia de muerte neonatal, infección materna y mortinatalidad, por lo que se puso en tela de duda su uso en países de bajos recursos (7).

Por esta razón, la OMS recomendó el uso de glucocorticoides neonatales solo en ciertos escenarios, incluyendo una edad gestacional exacta, parto pretérmino inminente, ausencia de infección materna y el cuidado requerido para un recién nacido pretérmino: resucitación, terapia de calor, soporte nutricional, tratamiento y uso seguro de oxígeno (17,18).

Según la American Association of Obstetrics and Gynecologists (ACOG), una sola dosis de corticoesteroides es la recomendada entre las semanas 24-34 de gestación que están en riesgo de parto dentro de los próximos siete días. Para las mujeres con ruptura prematura de membrana o gestación múltiple, quienes están en riesgo de parto inminente durante los siguientes siete días, se recomienda una dosis única entre las semanas 24 y 34 de gestación también.

Para aquellos embarazos que tienen riesgo de parto pretérmino, y que inician a las 23 semanas, se puede considerar una única

dosis de corticoesteroides sin importar el estatus de las membranas ovulares (2). Estudios sugieren que el uso de corticoesteroides prenatales, aunados a otros manejos activos, reducen la mortalidad en embarazos hasta de 22 semanas (5).

No se recomienda el uso de corticoesteroides posterior a las 34 semanas (6,16). Sin embargo, la literatura moderna sugiere que el beneficio de los neonatos nacidos en un pretérmino tardío se vieron asociados a una disminución de morbilidad, incluyendo RDS y ventilación mecánica (18). Se ha reportado, además, que con este tratamiento se ha asociado una reducción significativa en el riesgo de hemorragia intraventricular, pues parece que los corticoesteroides ejercen un efecto vasoconstrictivo en el flujo cerebral, protegiéndolo de esta manera contra una hemorragia intracerebral, y también cuando se encuentra en estado de vasodilatación, como en la hipercapnia (16).

Como resultados negativos, se han reportado casos de corioamnionitis y endometritis o sepsis puerperal para la madre, así como RDS para el neonato o feto. El resultado respecto al infante fue discapacidad en el neurodesarrollo durante su seguimiento, como ceguera, sordera y parálisis cerebral moderada o severa (19).

El mecanismo debajo de los beneficios de los corticoesteroides no está totalmente claro; sin embargo, se cree que promueve la mejora respiratoria en varias maneras (8):

- Maduración pulmonar fetal a través del adelgazamiento del septo alveolar y favorecimiento de la diferenciación alveolar con la inducción de los neumocitos tipo 2, que aumentan la producción de surfactante y disminuyen la tensión superficial entre los alveolos.

- Activación del óxido nítrico sintetasa endotelial, efectuando el flujo sanguíneo pulmonar y mejorando la adaptación al nacimiento (20).
- Aumenta el número de canales de sodio epiteliales que aclaran el fluido del lumen alveolar al intersticio, previniendo un desajuste ventilación/perfusión.

La administración de corticoesteroides aumenta la presión sanguínea fetal, por lo que se podría ¿justificar? el aumento en la resistencia de la arteria cerebral media como un mecanismo de autorregulación; sin embargo, no hay evidencia suficiente que apoye esta hipótesis (20).

TIPO DE CORTICOESTEROIDES Y DOSIS

Los corticoesteroides, por el contrario de otros esteroides, son ágilmente transportados a través de la placenta.

Sigue siendo un debate sobre el corticoesteroide de elección. La betametasona o la dexametasona son dos esteroides fluorados que tienen una estructura casi idéntica (18). La elección entre ambos se ve afectada por varios factores, incluidos la opinión de líderes, la disponibilidad local y el costo (21).

Es importante indicar que la dexametasona tiene una ventaja sobre la betametasona en términos de costos y disponibilidad, y actualmente está registrada en la OMS de Lista de Medicamentos Esenciales (WHO Essential Medicines List) (19,22).

Estudios retrospectivos proveen resultados conflictivos: algunos no han encontrado ninguna diferencia entre el riesgo de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o mortalidad, pero otros estudios han reportado que la

dexametasona está asociada a un aumento de leucomalacia periventricular y deterioro neurosensorial (19).

No estadísticamente significativa, se encontró la comparación con la betametasona, la dexametasona redujo las tasas de corioamnionitis en un 30% y muerte fetal en un 20%, pero aumentó las tasas de sepsis puerperal en un 100% (19).

La dosis utilizada para betametasona es de 12 mg IM en dos dosis en 48 horas (7,19,21).

La dosis de dexametasona es 6mg IM cada 12 horas, para un total de cuatro dosis.

DOSIS DE RESCATE DE CORTICOESTEROIDES

Según la ACOG, las dosis de rescate deben darse a partir de los siete días posteriores a la primera dosis, si están indicadas en el escenario. Sin embargo, en un estudio de la betametasona en el pretérmino tardío, pacientes que ya habían recibido corticoesteroides temprano en el embarazo fueron excluidas, y no está claro si es beneficioso repetirlo. Incluso es controversial dar corticoesteroides de rescate en una ruptura prematura de membranas, por lo que no hay evidencia suficiente para dar o no una recomendación (2). Las preocupaciones principales sobre el daño estaban centradas en la restricción del crecimiento, la disminución de la circunferencia cefálica y el retraso del desarrollo psicomotor (18).

El estudio Cochrane más reciente encontró que la repetición de esteroides, posterior a siete días, reduce el riesgo de RDS y los efectos adversos serios en el infante (16).

EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES

A corto plazo se han reportado discapacidades en el crecimiento, como bajo peso al nacer, circunferencia cefálica pequeña, además de una disminución en la ganancia de peso de aquellos expuestos a corticoesteroides.

En mujeres diabéticas, el uso de estos puede resultar en hiperglicemias transitorias. Hay un aumento de la concentración de glucosa en sangre, y como consecuencia un aumento de la insulina fetal (1,9).

Se ha demostrado, en estudios, que existe una alteración del eje hipotálamo-hipófisis en infantes expuestos a esteroides. También cambios en las concentraciones de leptina y adiponectina tanto materna como fetal. El uso de betametasona está asociado con hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia (18).

En un estudio de seguimiento de pacientes, 30 años después, se documentó que la función cognitiva, la memoria o la atención no se veían alteradas por el uso de corticoesteroides. No había diferencias en la función pulmonar tampoco. Pero sí se demostró que posterior a una curva de tolerancia con 75 gramos de glucosa, los participantes que estuvieron expuestos a betametasona tuvieron niveles elevados de insulina y menores concentraciones de glucosa, por lo que se concluyó que la exposición a esta puede resultar en la resistencia a la insulina durante la adultez (15).

También, se ha documentado que los niños expuestos a corticoesteroides tuvieron un aumento en la actividad de cortisol, sugiriendo que estos tenían efectos largos y duraderos en el eje H-H-A, y que aumentaba la vulnerabilidad al estrés físico y problemas psiquiátricos (8).

La labor de parto pretérmino es una de las condiciones obstétricas más comúnmente vistas durante la hospitalización, y como parte de ella, existen múltiples riesgos tanto para la madre como para el feto. Es una condición que ha sido altamente estudiada, y que como parte importante de su tratamiento está el uso de corticoesteroides. Se puede concluir que las evidencias sobre ingerir una sola toma de corticoesteroides son beneficiosas para la maduración pulmonar fetal en niños pretérmino. Es importante que la evidencia recabada proviene sobre todo de hospitales de países de altos ingresos, y que su elección depende de ellos.

Hay pocos estudios sobre una sola dosis de corticoesteroides versus el placebo, y que tampoco se encuentra mayor información acerca de uso en embarazos gemelares o embarazos de alto riesgo, para poder brindar alguna recomendación.

Según la OMS, aún no hay un consenso sobre cuál tipo y dosis se debe usar, y que ambas, tanto la dexametasona como la betametasona, se pueden utilizar en la práctica.

Se demostró la eficacia de corticoesteroides prenatales sobre la disminución de la mortalidad y morbilidad neonatal. Y que, efectivamente, su uso se ve superado ante sus beneficios y no sus riesgos.

Si bien es cierto que se han documentado efectos adversos a largo plazo de neonatos expuestos a esta terapia, se considera que la no utilización, hubiese resultado en un resultado peor durante el nacimiento.

Se deben tomar en cuenta, siempre, las condiciones bajo las que se encuentra la mujer embarazada, así como factores de riesgo, para poder determinar los beneficios materno-fetales. Por ejemplo, en el caso de una paciente con ruptura prematura de membranas, debe considerarse el

CONCLUSIONES

porcentaje alto de presentar posterior al uso de corticoesteroides, una corioamnionitis.

El uso de corticoesteroides es de las terapias mayormente utilizadas a nivel mundial, y tanto la dexametasona como la betametasona tienen beneficios al feto permanentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetricia: embarazos normales y de riesgo*. Madrid: Elsevier; 2019.
2. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. octubre de 2016;128(4):e155-64.
3. World Health Organization. Preterm Labor [Internet]. 2018 [citado 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
4. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. noviembre de 2020;69:40-9.
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
6. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. agosto de 2020;42(4):451-68.
7. The WHO ACTION Trials Collaborators. Antenatal Dexamethasone for Early Preterm Birth in Low-Resource Countries. *N Engl J Med*. 24 de diciembre de 2020;383(26):2514-25.
8. Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med*. febrero de 2019;24(1):37-42.
9. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 7 de abril de 2016;374(14):1311-20.
10. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clin Perinatol*. junio de 2019;46(2):159-72.
11. Charles J Lockwood, MD, MHCM. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/binasss.idm.oclc.org/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment?search=preterm%20labor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. Johnston RC, Faulkner M, Carpenter PM, Nael A, Haydel D, Sandman CA, et al. Associations Between Placental Corticotropin–Releasing Hormone, Maternal Cortisol, and Birth Outcomes, Based on Placental Histopathology. *Reprod Sci*. septiembre de 2020;27(9):1803-11.
13. Barus EB, Massi N. Cortisol levels and labor outcomes among women in the third trimester of pregnancy. *Enferm Clínica*. marzo de 2020;30:487-90.
14. Cunningham FG, Williams JW. *Williams obstetricia*. 2019.
15. Briceño-Pérez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. marzo de 2019;234:32-7.
16. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 de marzo de 2017 [citado 28 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
17. WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Internet]. WHO; 2015. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/
18. Dixon C, Too G, Saade G, Gyamfi-Bannerman C. Past and Present: A Review of Antenatal Corticosteroids and Recommendations for Late Preterm Birth Steroids. *Am J Perinatol*. noviembre de 2018;35(13):1241-50.
19. Ciapponi A, Klein K, Colaci D, Althabe F, Belizán JM, Deegan A, et al. Dexamethasone versus betamethasone for preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. mayo de 2021;3(3):100312.
20. Vafaei H, Kaveh Baghbahadorani F, Asadi N, Kasraeian M, Faraji A, Roozmeh S, et al. The impact of betamethasone on fetal pulmonary,

umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry and its relationship with neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2021;21(1):188.

21. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. noviembre de 2019;3(11):769-80.
22. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List [Internet]. 2017 mar [citado 5 de agosto de 2021]. Report No.: 20th Edition. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/eml-20>