

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Administración antenatal materna de corticoides como factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío”

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

Chiroque Ramírez Orlando Joseph

Jurado Evaluador:

Presidente: NOMBERRA LOSSIO JOSE ANTONIO

Secretario: PEÑA CAMARENA HUGO GERVAO

Vocal: RUIZ MENDEZ ANGEL PEDRO

Asesor:

Tapia Zerpa Jorge Luis

Código Orcid: 0000-0002-3585-6525

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 25/10/2023

“Administración antenatal materna de corticoides como factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío”

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

2%

2

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

1%

3

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

repositorio.uncp.edu.pe

Fuente de Internet

1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%


Jorge Luis Tapia Lerpa
PEDIATRA NEONATOLOGO
RNE: 13827 28655
CNP 41390

Declaración de originalidad

Yo, **Jorge Luis Tapia Zerpa**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Administración antenatal materna de corticoides como factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío”**, autor **Orlando Joseph Chiroque Ramirez**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 4%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el martes 31 de octubre de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 31 de octubre de 2023

ASESOR

Dr. Tapia Zerpa, Jorge Luis

DNI: 18089952

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

FIRMA:



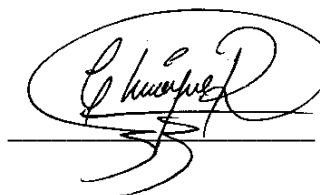
Jorge Luis Tapia Zerpa
PEDIATRA NEONATOLOGO
RNE: 13537 25055
CMP 11300

AUTOR

Chiroque Ramirez, Orlando Joseph

DNI: 72904087

FIRMA:



DEDICATORIA

A mis padres, Orlando y Rosa, por haberme dado la vida y el privilegio de la educación.

A Dámaris, por forjar mi carácter y guiarme.

A mi hermano, Yhamir, por la confianza y el apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida.

A los amigos hechos durante todo el recorrido de la carrera.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre y a mi madre, Orlando y Rosa, personas indispensables en mi vida, a quienes les debo todo.

A mi hermano Yhamir, por el apoyo moral y emocional durante este proceso.

A los maestros que obtuve durante la carrera, dentro de ellos mi asesor, doctores con una gran calidad de persona, quienes me brindaron guía, conocimiento y experiencia profesional.

A Dámaris, por los sabios consejos en momentos llenos de tribulación.

A mis amigos Yamir, Daniel, Glenda y Mónica.

RESUMEN

OBEJTIVO: Determinar si la administración materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, retrospectivo, de tipo casos y controles, realizado a pacientes recién nacidos del servicio de neonatología del Hospital Belén de Trujillo, en el periodo enero del 2015 a enero del 2022, quienes deben ser pretérmino tardío por parto vaginal o cesárea con y sin diagnóstico de hipoglicemia. Se estableció un total de 73 casos y 292 controles, en una relación 1:4, con un total de 365 recién nacidos.

RESULTADOS: Se determinó que la administración antenatal materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío, por lo que se rechazó la hipótesis nula (H_0) y se aceptó la hipótesis alternativa (H_1). De un total de 73 casos 43 recién nacidos (58.9%) fueron expuestos ($p=0.004$). De los 292 controles 118 recién nacidos (40.4%) fueron expuestos ($p=0.004$). Al análisis multivariado se detectó que los recién nacidos pretérmino tardío que habían recibido corticoides antenatales maternos tenían 1.96 veces más riesgo de desarrollar hipoglicemia (ORa: 1.960, IC 95%: 1.132 - 3.394, $p=0.016$) comparados a los que no habían sido expuestos. El sexo masculino fue predominante en ambos grupos, también se determinó como un factor de riesgo asociado al desarrollo de hipoglicemia (ORa: 2.444, IC 95% 1.319 – 4.529, $p=0.005$). No se encontró significancia estadística con la edad al examen físico ($p=0.921$), el APGAR al minuto de vida ($p=0.945$), APGAR a los 5 minutos ($p=0.603$), la edad materna ($p=0.563$), relación edad gestacional – peso (ORc 2.31, IC 95% 0.68 – 1.69, $p=0.014$), sepsis temprana ($p=0.637$), obesidad materna ($p=0.746$), preeclampsia ($p=0.631$), vía del parto ($p=0.296$) y la RPM ($p=0.135$).

CONCLUSIONES: La administración materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

PALABRAS CLAVES: Corticosteroide prenatal; betametasona; dexametasona; pretérmino tardío; hipoglucemia; parto prematuro.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determine whether maternal administration of corticosteroids is a risk factor for the development of hypoglycemia in late preterm newborns.

MATERIAL AND METHOD: Observational, retrospective study of cases and controls, performed on newborn patients of the neonatology service of the Belén Hospital in Trujillo, from January 2015 to January 2022, which must be preterm late due to vaginal delivery and/or cesarean section with and without hypoglycemia diagnosis to form the case and control groups respectively.

RESULTS: It was determined that maternal antenatal administration of corticosteroids is a risk factor for the development of hypoglycemia in late preterm newborns, so the null hypothesis (H0) was rejected and the alternative hypothesis (H1) was accepted. Of a total of 73 cases, 43 newborns (58.9%) were exposed ($p=0.004$). Of the 292 controls, 118 newborns (40.4%) were exposed ($p=0.004$). The multivariate analysis detected that late preterm newborns who had received maternal antenatal corticosteroids had a 1.96 times greater risk of developing hypoglycemia (aOR: 1.960, 95% CI: 1.132 - 3.394, $p=0.016$) compared to those who had not been exposed. . The male sex was predominant in both groups, it was also determined as a risk factor associated with the development of hypoglycemia (aOR: 2.444, 95% CI 1.319 – 4.529, $p=0.005$). No statistical significance was found with age at physical examination ($p=0.921$), APGAR at one minute of life ($p=0.945$), APGAR at 5 minutes ($p= 0.603$), maternal age ($p=0.563$), relationship gestational age – weight (cOR 2.31, 95% CI 0.68 – 1.69, $p=0.014$), early sepsis ($p=0.637$), maternal obesity ($p=0.746$), preeclampsia ($p=0.631$), route of delivery ($p=0.296$) and RPM ($p=0.135$).

CONCLUSIONS: Maternal administration of corticosteroids is a risk factor for the development of hypoglycemia in late preterm newborns.

KEYWORDS: Prenatal corticosteroid; betamethasone; dexamethasone; late preterm; hypoglycemia; preterm birth.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “ADMINISTRACIÓN ANTENATAL MATERNA DE CORTICOIDES COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPOGLICEMIA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO TARDÍO”, un estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles, que tiene el objetivo de establecer si la administración antenatal materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable en la prevención del desarrollo de hipoglicemia en prematuros brindando un nuevo factor de riesgo que en ocasiones pasa desapercibido al momento de la atención del recién nacido.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

Dedicatoria.....	I
Agradecimiento.....	II
Resumen	III
Abstract.....	IV
Presentación	V
I. Introducción.....	1
II. Plan de Investigación.....	8
2.1. Enunciado del problema.	8
2.2. Objetivos.	8
2.3. Hipótesis.	8
III. Material y método.....	9
3.1. Diseño de Estudio.....	9
3.2. Población de estudio.....	9
3.3. Muestra.	10
3.4. Definición operacional de variables.....	12
3.5. Procedimiento y Técnicas.....	14
3.6. Plan de análisis de casos.....	14
3.7. Aspectos éticos.	15
IV. Resultados.....	16
V. Discusión.....	20
VI. Conclusiones.	25
VII. Recomendaciones.	26
VIII. Referencias bibliográficas.	27
IX. Anexos.....	33

I. INTRODUCCIÓN

La hipoglicemia es el desorden metabólico más frecuente del recién nacido, 30% de todos los nacimientos corren riesgo de desarrollarla y 50% la terminarán padeciendo. Usualmente ocurre durante los primeros días de vida y es una potencial causa prevenible de alteraciones en el desarrollo neurológico, por lo que es considerada una urgencia médica, y debido a lo inespecífico de su cuadro clínico, un reto diagnóstico. A pesar de que actualmente existen diferentes valores que la definen y estos varían según las entidades que la estudian desde 1988 se toma a la concentración plasmática de glucosa menor o igual a 47mg/dL como diagnóstica de hipoglicemia, ya sea en neonatos con o sin factores de riesgo y con o sin síntomas. Este valor coincide con el ofrecido por la Asociación Americana de Pediatría en el 2011 y por la Sociedad Canadiense de Pediatría (1, 2, 3).

Los factores de riesgo para desarrollarla incluyen a los recién nacidos pretérmino, a los grandes o pequeños para la edad gestacional, a los hijos de madres diabéticas y principalmente a los neonatos con bajo porcentaje de grasa. Desde un punto de vista etiológico la hipoglicemia en recién nacidos tiene cinco grupos causales e incluyen: a) situaciones en las que hay un insuficiente almacenamiento de glucógeno, como ocurre con los prematuros, b) recién nacidos con requerimiento incrementado de glucosa, como ocurre durante enfermedades agudas, c) hiperinsulinismo, cuyo cuadro clínico característico es la hipoglicemia persistente o recurrente y suele verse en hijos de madres diabéticas o que consumen antidiabéticos o beta-bloqueantes o en el hiperinsulinismo congénito, d) errores innatos del metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos y e) déficit de hormonas contrarreguladoras (4, 5, 6, 7).

Una fuente continua de glucosa es necesaria para una correcta función cerebral pues su metabolismo ofrece precursores y la energía necesaria para la síntesis de neurotransmisores. Además, la producción de glutamato y su almacenamiento en vesículas es glucosa dependiente. Durante la hipoglicemia además de la inhibición en la actividad de este neurotransmisor hay muerte neuronal a través de mecanismos que producen un estado de estrés oxidativo pues la hipoglicemia genera una despolarización continua de las neuronas presinápticas con liberación de grandes cantidades de glutamato causando excitotoxicidad y formación de especies reactivas de oxígeno en la neurona postsináptica. Este proceso es acentuado por la síntesis de

NADPH oxidasa por las neuronas. Además, hay liberación excesiva de zinc pues este se encuentra dentro de las vesículas presinápticas y esto se ha asociado con la promoción de muerte neuronal (8).

No obstante, cuando existe una adaptación metabólica correcta se producen fuentes alternativas de energía como los cuerpos cetónicos hepáticos que actúan como nutrientes neuronales alternativos. Cuando esto ocurre no se desarrollan síntomas. Si la adaptación metabólica se ve alterada se genera un cuadro clínico inespecífico el cual consiste en pobre alimentación, hipotonía y temblores, en este estado es poco probable que la hipoglicemia genere secuelas. Sin embargo, cuando la adaptación metabólica falla por completo se desarrollan convulsiones y alteración del estado de conciencia, si a este nivel el paciente no recibe tratamiento puede llegar al paro circulatorio y generar secuelas a largo plazo. No obstante, si durante el tratamiento de un episodio de hipoglicemia se realiza una reposición rápida de glucosa o se alcanzan elevados niveles plasmáticos de la misma también habrá daño cerebral neuronal y secuelas a largo plazo. En vista de lo inespecífico y variado que puede llegar a ser el cuadro clínico se recomienda monitorizar regularmente los niveles de glucosa plasmática en recién nacidos con factores de riesgo hasta llegar a la euglicemia además de realizar acciones preventivas como dar de lactar tan pronto como sea posible o de lo contrario administrar fórmula, contacto piel a piel temprano y evitar que haya disminución de la temperatura neonatal manteniendo seco y caliente al recién nacido (9, 10, 11).

Hallazgos histopatológicos demuestran atrofia cortical y gliosis del lóbulo parietooccipital y reducción en la mielinización de la sustancia blanca parietooccipital y periventricular, este daño empeora cuando existe afección simultánea con neumonía, síndrome hipóxico – isquémico y sepsis. Los recién nacidos que muestran más riesgo de sufrir estas lesiones son aquellos que sufren convulsiones. Las secuelas a largo plazo se manifiestan a partir de los 2 años y consisten en alteraciones neurosensoriales. Curiosamente las consecuencias a esta edad parecen deberse principalmente a estados hiperglicémicos producto del tratamiento con bolos de dextrosa. Una hipoglicemia moderada se asocia también con retraso del desarrollo cognitivo en la niñez temprana. A los 4 años la probabilidad de un desarrollo normal se reduce en más de la mitad, hay un riesgo del doble o triple

de una peor integración motora – visual y ejecutiva. Esta última incluye la capacidad de planificación, de resolución de problemas, de concentración y de conductas dirigidas hacia el cumplimiento de metas. A los 6 a 11 años hay un rendimiento escolar de menos del 50% asociado a problemas con la lectura y las matemáticas (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Los recién nacidos pretérmino tienen especial riesgo de sufrir hipoglicemia, no solo por las escasas reservas de glucógeno y tejido adiposo sino también por la incapacidad de utilizar fuentes alternativas de energía a través de gluconeogénesis, a la alta tasa metabólica por el gran tamaño de su cerebro y a la incapacidad de generar una respuesta contrarreguladora frente a la hipoglicemia. Esta población también tiene un retraso en la proliferación de astrocitos y especial riesgo de sufrir lesiones a nivel de mesencéfalo, corteza sensorio motora, tálamo, tronco encefálico, vermis cerebeloso y lóbulo occipital. Estas características sumadas a las múltiples complicaciones a corto plazo propias de esta población hacen que los prematuros sean la principal causa de muerte en recién nacidos, causando el 35% de las mismas. Anualmente fallecen más de un millón de neonatos prematuros en todo el mundo y son actualmente la principal causa de defunción en niños menores de 5 años. En nuestro medio acorde a cifras del Instituto Nacional Materno Perinatal en Perú se le atribuye a la prematuridad el 75% de las muertes en recién nacidos (19, 20, 21, 22).

La administración de corticoides en embarazadas en riesgo de sufrir parto pretérmino ha demostrado que mejora de sobremanera la supervivencia de recién nacidos prematuros por lo que son considerados como uno de los hitos de mayor éxito en la historia de la neonatología. En prematuros entre las 24 y 33 semanas de vida disminuye la tasa de síndrome de dificultad respiratoria, de ventilación mecánica, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, mortalidad perinatal e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida. En recién nacidos prematuros a partir de las 34 semanas se observa una disminución en la morbilidad respiratoria severa lo cual incluye a la displasia broncopulmonar, taquipnea transitoria del recién nacido, necesidad de reanimación cardiopulmonar al nacimiento y de administración de surfactante. Estos beneficios se explican debido a que los corticoides, a diferencia de otros esteroides, atraviesan fácilmente la placenta para luego estimular el adelgazamiento de los tabiques alveolares e inducir el desarrollo de los neumocitos

tipo I y II. La administración puede darse a partir de las semanas 24 y 28 durante la fase sacular del desarrollo pulmonar fetal, pues en este periodo los neumocitos ya están capacitados para producir surfactante. Además, los corticoides incrementan la compliance, el volumen pulmonar máximo, disminuyen la extravasación de proteínas al alveolo y por lo tanto el fluido pulmonar alveolar incluso antes del nacimiento, además, induce estabilidad en los vasos sanguíneos inmaduros reduciendo el riesgo de hemorragias. Los corticoides que suelen utilizarse son la dexametasona y la betametasona, ambos con beneficios similares, sin embargo, la dexametasona suele tener mejores tasas de supervivencia fetal y menor riesgo de retraso del neurodesarrollo (23, 24, 25, 26).

A pesar de todos estos beneficios no se debe olvidar que los corticoides son la versión sintética del cortisol y este puede llegar a tener efectos en múltiples sistemas fetales trayendo consigo alteraciones en el desarrollo y posteriormente en la función cardiovascular, metabólica y endocrina. El impacto negativo fetal a corto plazo se traduce en la reducción en el crecimiento representado por bajo peso al nacer, menor estatura y circunferencia cefálica. Estudios demuestran que en países de bajos ingresos donde el acceso al cuidado intensivo neonatal y obstétrico es limitado, la administración de corticoides aumenta la mortalidad y el riesgo de infecciones bacterianas graves. Incluso la Organización Mundial de la Salud ha especificado condiciones para su administración. Las consecuencias a largo plazo empeoran entre más cerca, y posterior, a las 37 semanas sea su administración. Se observa una leve resistencia a la insulina, entre los 2 a 3 años aumenta el riesgo de parálisis cerebral, a los 5 años hay un incremento en el riesgo de discapacidad, a los 7 a 8 años problemas psiquiátricos, a los 14 años existe cierta elevación en los niveles de presión arterial y entre los 8 a 15 años desarrollan una capacidad académica por debajo del cuartil comparado con controles. A los 29 a 36 años existe riesgo de desarrollar depresión y ansiedad y patrones electroencefalográficos asociados a psicopatologías. A largo plazo existen también alteraciones en el eje renina – angiotensina – aldosterona, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por menor entrada parasimpática, mayor rigidez aórtica y mayor velocidad de las ondas de pulso en el arco aórtico (27, 28, 29, 30, 31, 32).

Múltiples estudios demuestran que en recién nacidos pretérmino tardío la protección pulmonar contra síndrome de dificultad respiratoria y taquipnea transitoria del recién nacido pueden verse socavadas por un significativo riesgo inmediato de desarrollar hipoglicemia, por lo que diferentes entidades aconsejan limitar su uso hasta antes de las 34 semanas de vida y evitarlos en embarazadas con diabetes pregestacional pues en esta población el riesgo es aún mayor. Este evento desafortunado se ha evidenciado principalmente con la utilización de betametasona. Se ha propuesto que posterior a la administración del corticoide en la madre esta generaría una hiperglicemia por gluconeogénesis hepática ocasionando que el feto haga una hiperplasia de células pancreáticas beta con posterior hiperinsulinismo e hipoglicemia. La administración de betametasona se asocia a elevación en los niveles de péptido – C, insulina y leptina. Se ha propuesto también que dosis altas de corticoides pueden generar supresión adrenal llevando a la hipoglicemia, hiponatremia e hipotensión (33, 34, 35, 36, 37, 38).

Estudios experimentales también han demostrado que los corticoides pueden influir en enzimas hepáticas encargadas de la regulación del metabolismo de la glucosa. Es bien sabido que la secreción de esteroides endógenos está regulada por el eje hipotálamo – hipófisis – glándula adrenal y por un ritmo circadiano oscilatorio con mayores niveles de esteroides alrededor de las 8 horas y con el menor nivel alrededor de la medianoche, esto determina que existe un incremento en la posibilidad de hipoglicemia si la administración de corticoides se da entre las 5 a 10:59 horas y el menor riesgo de desarrollarla es durante la administración entre el rango de 23 a 4:59 horas. Se debe señalar también que durante el embarazo la placenta limita la exposición fetal a corticoides gracias a la 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 no siendo así con la betametasona y la dexametasona al no poder metabolizarlas. Las principales indicaciones para el uso de corticoides son la preeclampsia, la ruptura prematura de membranas y la amenaza de parto pretérmino por lo que los prematuros nacidos de madres con estas patologías deberían tener un estricto seguimiento de las concentraciones de glucosa incluso antes de la aparición de síntomas (39, 40, 41).

Nevert Badreldin et al (Chicago, 2020) realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva en el Northwestern Memorial Hospital en el que se investigó los efectos de implementar un protocolo de administración antenatal materna de corticoides en

recién nacidos pretérmino tardío en embarazos únicos. De un total de 903 mujeres que ingresaron al estudio, 452 fueron incluidas en el grupo pre protocolo (atendidas entre noviembre del 2012 y octubre del 2013) y 451 en el grupo post protocolo (atendidas entre abril del 2016 y marzo del 2017). Se evidenció que a comparación de los recién nacidos pre protocolo, los post protocolo tenían alto riesgo de padecer episodios de hipoglicemia en las primeras 24 horas de vida con punto de corte de glucosa <50mg/dL con un odds ratio de 1.37 (IC 95% = 1.05 - 1.80, p<0.05) (42).

Moti Gulersen et al (Nueva York, 2021) en un estudio de tipo cohorte retrospectiva en múltiples centros de salud se evaluaron un total de 1248 embarazos únicos quienes fueron expuestos a 1 o 2 dosis de corticoides en el periodo pretérmino tardío y fueron atendidos entre noviembre del 2017 y marzo del 2020. De toda la población 649 fueron expuestos a una dosis de corticoides antenatales demostrando que estos pacientes tuvieron más riesgo de desarrollar hipoglicemia si nacían dentro de los 2 primeros días luego de la administración de betametasona con un punto de corte de 45mg/dL con un Odds Ratio de 3.44 (IC 95% = 2.10 – 5.63, p<0.05). No obstante, el riesgo disminuía si el nacimiento se daba luego de 7 días de la administración con un OR de 0.32 (IC 95% = 0.20 – 0.51, p<0.05) (43).

Somnath Pal et al (India, 2021) realizó un estudio de tipo cohorte prospectiva en una unidad de cuidados neonatales de tercer nivel en el este de la India entre mayo y noviembre del 2021 con la finalidad de evaluar el riesgo de desarrollar hipoglicemia dentro de las primeras 72 horas de vida en recién nacidos pretérmino tardío a quienes se les administró antenatalmente dexametasona de manera completa o parcial. Se encontró que en los 298 prematuros (98 control, 134 con curso parcial y 66 en curso completo) no hubo diferencias considerables en el grupo de expuestos y no expuestos, sin embargo, en los recién nacidos con dosis completa de dexametasona se evidenció menos episodios de hipoglicemia con un punto de corte de 45mg/dL con un OR de 0.15 (IC 95% = 0.03 – 0.69, p=0.015) (44).

F-W Liang et al (Taiwán, 2021) en un estudio de tipo cohorte retrospectiva se obtuvo datos de múltiples centros de salud de la población a nivel nacional en Taiwan de todas las embarazadas con amenaza de parto pretérmino atendidas entre 2004 y 2011, con la finalidad de evaluar el beneficio del uso de corticoides antenatales en el periodo pretérmino tardío. De ellas 5775 recibieron corticoides y 28135 no. Se llegó

a la conclusión de que los neonatos cuyas madres recibieron corticoides tuvieron menor riesgo de utilización de glucosa dentro de los 7 días de nacimiento con un OR de 0.77 (IC 95% = 0.70–0.85, $p=0.0002$) indicando un bajo riesgo de hipoglicemia y que esta debería controlarse independientemente de la administración a corticoides (45).

Como ha sido expuesto, la hipoglicemia en el recién nacido es una urgencia médica que se caracteriza por traer consigo una elevada morbimortalidad a corto y largo plazo, haciendo énfasis en el potencial riesgo de desarrollo de considerables secuelas a nivel neurocognitivo. Los clásicos factores de riesgo implicados son ya conocidos, no tanto así con la administración antenatal de corticoides pues, aunque su administración denota un claro beneficio a favor de la supervivencia en recién nacidos antes de las 34 semanas la utilidad de estos no queda clara en los neonatos pretérmino tardío pues durante los últimos años diversos estudios han demostrado que son un factor de riesgo a tener en cuenta implicados en el desarrollo de cuadros de hipoglicemia. La siguiente investigación busca determinar si la administración de corticoides antenatales son un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío y acorde a los resultados obtenidos mejorar la prevención, identificación y seguimiento de neonatos expuestos que estén en riesgo de padecerla, además de fomentar el uso racional de los corticoides.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la administración antenatal materna de corticoides un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío?

2.2. OBJETIVOS:

Objetivo general:

Determinar si la administración materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

Objetivos específicos:

- Establecer la frecuencia de administración antenatal materna de corticoides con desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.
- Establecer la frecuencia de administración antenatal materna de corticoides sin desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.
- Comparar la frecuencia de administración antenatal materna de corticoides con y sin desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.
- Determinar si la administración antenatal materna de corticoides está relacionada con el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío ajustado por las variables intervinientes.

2.3. HIPÓTESIS:

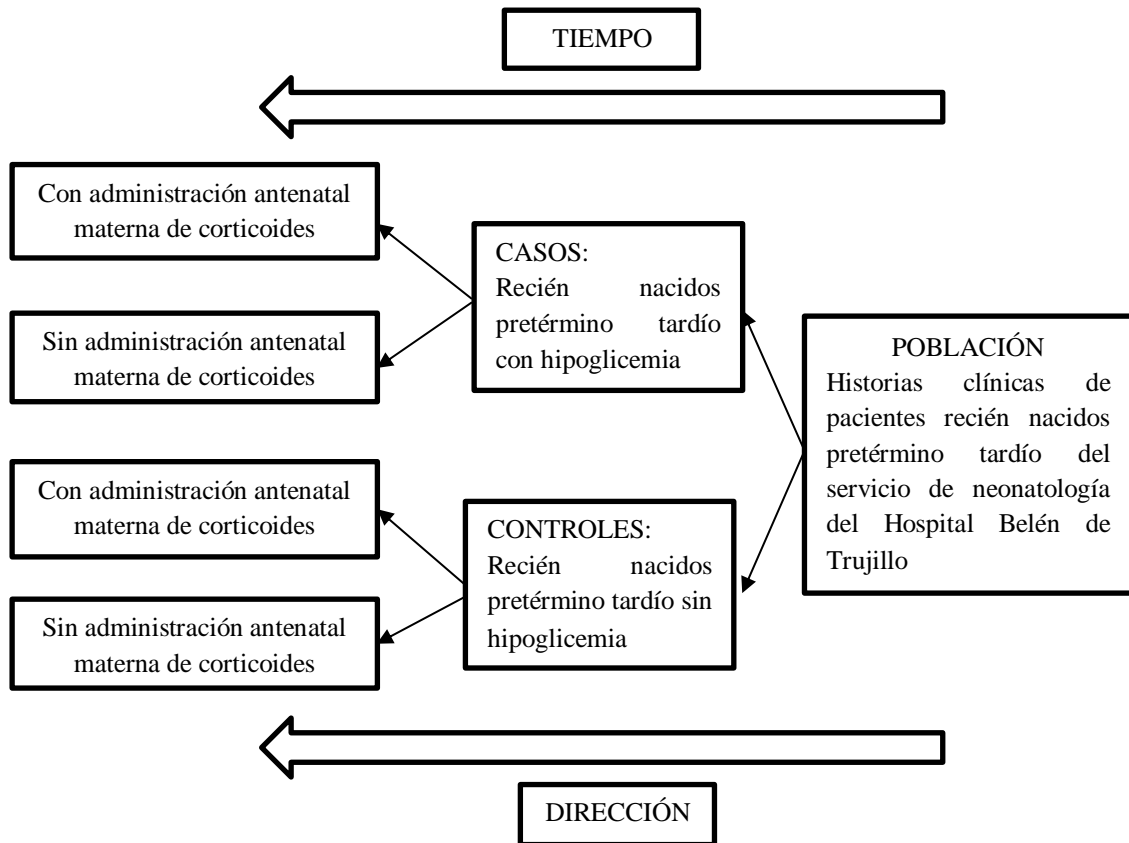
H1: La administración antenatal materna de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

H0: La administración antenatal materna de corticoides no es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

III. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO: observacional, analítico, retrospectivo de tipo casos y controles.

ESQUEMA DEL DISEÑO:



3.2 POBLACIÓN MUESTRA Y MUESTREO:

Población de estudio:

Recién nacidos pretérmino tardío atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo entre el periodo de enero del 2015 – enero del 2022.

Criterios de inclusión casos:

- Recién nacidos vivos pretérmino tardío por parto vaginal o cesárea con diagnóstico de hipoglicemia dentro de las 48 horas de vida.
- Gestación única.
- Recién nacidos de ambos sexos.

Criterios de inclusión controles:

- Recién nacidos vivos pretérmino tardío por parto vaginal o cesárea sin diagnóstico de hipoglicemia dentro de las 48 horas de vida.
- Gestación única.
- Recién nacidos de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Madre con diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
- Recién nacido que no tolere la vía oral y/o tenga poca ingesta de leche materna.
- Madre que haya recibido corticoides antes de las 34 semanas de gestación.
- Una anomalía fetal principal conocida o dos o más anomalías fetales menores conocidas.
- Madre con corioamnionitis.
- Desordenes conocidos del recién nacido a nivel metabólico, genético y/o endocrino.
- Historia clínica incompleta.
- Asfixia perinatal.
- Neonato internado en la unidad de cuidados intensivos neonatales con ventilación mecánica o intubación endotraqueal.

3.3. MUESTRA Y MUESTREO**Unidad de Análisis:**

Está constituida por cada recién nacido pretérmino tardío con diagnóstico de hipoglicemia atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo enero 2015 – enero 2022.

Unidad de Muestreo:

Está constituida por las historias clínicas de cada recién nacido pretérmino tardío atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo enero 2015 - enero 2022 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

A través de la fórmula de Machín (46):

$$n_1 = \frac{(z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\varphi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta}\sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)})^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$
$$n_1 = \frac{(1.96\sqrt{(1+4)0.386(0.614)} + 0.8416\sqrt{4(0.53)(0.47)(0.35)(0.65)})^2}{4(0.53-0.35)^2}; n_2 = 4n_1$$
$$n_1 = 73; n_2 = 292$$

Donde:

- Φ : es el número de controles por caso,
- P_1 : es la proporción de casos expuestos,
- P_2 : es la proporción de controles expuestos,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$ es el promedio ponderado,
- $z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$ Coeficiente de confiabilidad del 95 %,
- $z_{1-\beta} = 0.8416 =$ Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80 %,
- n_1 : número de casos,
- n_2 : número de controles.

Datos:

- Proporción de casos expuestos: 53,000% (47).
- Proporción de controles expuestos: 35,000% (47).
- Odds ratio a detectar: 2,094 (47).
- Número de controles por caso: 4
- Nivel de confianza: 95,00%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	73	292	365

La muestra fue de 73 recién nacidos pretérmino tardío con hipoglicemia neonatal y 292 sin hipoglicemia neonatal que fueron atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Belén de Trujillo.

Método de muestreo:

Aleatoria simple.

3.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
INDEPENDIENTE: Administración antenatal materna de corticoides	Cualitativa	Nominal	Tratamiento con dexametasona o betametasona a gestantes con edad gestacional entre 34 semanas – 36 6/7 semanas en riesgo de parto pretérmino inminente en las próximas 24 horas (amenaza de labor de parto pretérmino, labor de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, preeclampsia) hasta un máximo de 7 días desde la primera dosis, según registro en historia clínica (48, 49).	1: Expuesta 0: No expuesta
DEPENDIENTE: Hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío	Cualitativa	Nominal	Recién nacido pretérmino con edad por Capurro entre 34 semanas – 36 6/7 semanas de vida, con clínica compatible con hipoglicemia (llanto anormal, irritabilidad, letargo, pobre succión, convulsiones, hipotermia, taquicardia, bradicardia, sudor) o asintomático confirmado por examen de glucosa sérica con valor ≤ 47 mg/dL (50).	1: Con hipoglicemia 0: Sin hipoglicemia
VARIABLES INTERVINIENTES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino o femenino según registro en historia clínica.	1: Masculino 0: Femenino
Edad por examen físico	Cuantitativa	Discreta	En semanas acorde a Capurro según registro en historia clínica (51).	Semanas
Peso al nacer	Cuantitativa	Continua	En gramos según registro en historia clínica	Gramos

Relación edad gestacional – peso al nacer	Cualitativa	Ordinal	Clasificación acorde a las curvas de Fenton en pequeño para la edad gestacional, adecuado para la edad gestacional y grande para la edad gestacional según registro en historia clínica (52).	2: GEG 1: ADECUADO 0: PEG
Sepsis neonatal temprana	Cualitativa	Nominal	Sepsis de inicio dentro de las primeras 72 horas de vida según registro en historia clínica (53).	1: Con sepsis 0: Sin sepsis
Edad materna	Cuantitativa	Discreta	En años según registro en historia clínica.	Años
Obesidad materna	Cualitativa	Nominal	IMC materno $30\text{kg}/\text{m}^2 \leq$ según registro en historia clínica.	1: Con obesidad 0: Sin obesidad
Vía de parto	Cualitativa	Nominal	Vaginal o cesárea según registro en historia clínica.	1: Cesárea 0: Vaginal
Preeclampsia	Cualitativa	Nominal	Patología que se caracteriza por una elevación en los valores normales de presión arterial en una gestante a partir de las 20 semanas según registro en historia clínica (54).	1: Preeclampsia 0: No presente
Apgar al 1' y 5'	Cuantitativa	Discreta	En puntos según registro en historia clínica.	Números
Ruptura prematura de membranas	Cualitativa	Nominal	Ruptura de las membranas ovulares antes del inicio el trabajo de parto según registro en historia clínica (55).	1: Presente 0: Ausente

3.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Una vez el proyecto fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética de la facultad de medicina de UPAO. Se procedió a obtener la autorización para la revisión de historias clínicas a la Oficina de apoyo a la docencia e investigación del Hospital Belén de Trujillo. Posterior a la aprobación se solicitó el listado de historias clínicas filtradas a la oficina de estadística e informática del HBT con los CIE 10: P70.4 y P06.0 entre los años 2015 - 2022 de los ambientes de Archivo del Hospital Belén de Trujillo entre el periodo enero 2015 – enero 2022. Se nos entregó un listado total de 1236 historias clínicas, de las cuales se descartaron 871 acorde a los criterios de selección. Un total de 365 historias clínicas ingresaron al estudio, los datos de las variables dependiente, independiente e intervinientes se recolectaron en la ficha de recolección (ANEXO 1). Adicionalmente se revisaron las historias clínicas maternas para asegurarse si hubo o no administración de corticoides antenatales ingresando el número de DNI al aplicativo del Hospital Belén de Trujillo. Se reunieron todas las fichas y se creó una base de datos en Excel para posteriormente realizar el análisis descriptivo y estadístico y así obtener los resultados correspondientes.

3.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

La data recolectada de las historias clínicas fue transcritas a una hoja de base de datos de Microsoft Excel 2016 para luego ser importada al Paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 26 para su procesamiento según el problema y los objetivos planteados.

Estadística descriptiva: Se elaboraron tablas cruzadas de frecuencias absolutas y porcentuales para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y percentiles) según corresponda.

Estadística Analítica: Para el análisis bivariado de asociación estadística se utilizó la prueba Chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student. Se empleó un intervalo de confianza del 95% sin que tome la unidad y un valor de $p < 0.05$ para determinar la significancia estadística. Se tomó como estimador de medida al Odds ratio (OR), por ser un estudio de casos y controles, este se obtuvo dividiendo la razón de prevalencia en expuestos entre la razón en no expuestos. Las variables estadísticamente significativas

ingresaron al análisis multivariado de tipo regresión logística donde se obtuvieron los factores asociados al desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El código de ética y deontología del colegio médico del Perú y la Ley General de Salud rigieron este estudio a través de sus lineamientos éticos y morales buscando salvaguardar la integridad de los involucrados (56, 57).

Nuestra base de datos se basó única y fundamentalmente en la información que se logró rescatar de las historias clínicas según lo requirieron las variables del estudio. Siguiendo el reglamento de la Ley General de Salud se procedió a solicitar la autorización correspondiente para poder acceder a los archivos que fueron necesarios para captar la información que sea imprescindible para la investigación, acorde a lo que expone el artículo 113 (58).

Conforme a lo que dicta el artículo 42 del código de ética y deontología del colegio médico se respetaron las normas nacionales e internacionales que regularicen la investigación en seres humanos, tal como lo es la Declaración de Helsinki (59).

Por ello no se utilizaron los nombres de los pacientes con el fin de proteger los principios de privacidad y confidencialidad tal como lo promulga la declaración de Helsinki. La información personal de cada paciente fue de carácter íntegramente confidencial y privado, además, solo el investigador tuvo acceso a dichos datos. Se presentó la información resultante de esta investigación acorde a lo que la Ley General de Salud expone en su artículo 46, sin llegar a la falsificación o plagio (58).

IV. RESULTADOS

Tabla 1. ADMINISTRACIÓN ANTENATAL MATERNA DE CORTICOIDES COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPOGLICEMIA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO TARDÍO.

VARIABLES		HIPOGLICEMIA				p	ORc (IC 95%)
		Si		No			
		Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Administración antenatal de corticoides	Si	43	58.9	118	40.4	0.004	2.11 (1.25 - 3.56)
	No	30	41.1	174	59.6		
	Total	73	100	292	100		

Fuente: Historias clínicas Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2015 al 2022

La TABLA 1 resume el análisis bivariado y la estadística descriptiva de la variable independiente. De los 73 recién nacidos pretérmino tardío con diagnóstico de hipoglicemia un 58.9% (43 neonatos) tuvieron exposición antenatal materna a los corticoides. De los 292 controles un 40.4% (118 recién nacidos) fueron expuestos. En el análisis bivariado se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la administración antenatal materna de corticoides y el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío (ORc 2.11, IC 95%: 1.25 – 3.56, $p = 0.004$).

Tabla 2. VARIABLES INTERVINIENTES ASOCIADAS AL DESARROLLO DE HIPOGLICEMIA EN RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO TARDÍO.

VARIABLES INTERVINIENTES	HIPOGLICEMIA		P	ORc (IC 95%)
	SI =73	NO = 292		
EDAD POR EXAMEN FÍSICO	35 (34 - 36)	35 (34 - 36)	0.921	-
PESO AL NACIMIENTO	2239.3 ± 477.2	2563.2 ± 466.9	0.041	-
APGAR 1´	8 (7 - 8)	8 (7 - 8)	0.945	-
APGAR 5´	9 (8 - 9)	9 (8 - 9)	0.603	-
EDAD MATERNA	28 (22 - 33)	27 (21 - 33)	0.563	-
SEXO				
Masculino	57 78.1(%)	176 60.3(%)	0.005	2.35 (1.29 - 4.29)
Femenino	16 21.9(%)	116 39.7(%)		
PESO - EG				
PEG	23 31.5(%)	49 16.8(%)	0.014	2.31 (0.68 - 1.89)
AEG	49 67.1(%)	241 82.5(%)		
GEG	1 1.4(%)	2 0.7(%)		
SEPSIS TEMPRANA				
Si	37 50.7(%)	139 47.6(%)	0.637	1.13 (0.68 - 1.89)
No	36 49.3(%)	153 52.4(%)		
OBESIDAD MATERNA				
Si	14 19.2(%)	61 20.9(%)	0.746	0.9 (0.47 - 1.72)
No	59 80.8(%)	231 79.1(%)		
PREECLAMPSIA				
Sí	17 23.3(%)	76 26.0(%)	0.631	0.86 (0.47 - 1.58)
No	56 76.7(%)	216 74.0(%)		
PARTO				
Cesárea	44 60.3(%)	195 66.8(%)	0.296	0.75 (0.45 - 1.28)
Vaginal	29 39.7(%)	97 33.2(%)		
RPM				
Sí	30 41.1(%)	93 31.8(%)	0.135	1.49 (0.88 - 2.53)
No	43 58.9(%)	199 68.2(%)		

Fuente: Historias clínicas Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2015 al 2022

La TABLA 2 resume la estadística descriptiva y el análisis bivariado de las variables intervinientes. El sexo masculino fue el predominante en ambos grupos, encontrándose en 78.1% (57 neonatos) del grupo de casos y en el 60.3% (176 recién nacidos) de los controles, con un ORc de 2.35, IC 95%: 1.29 – 4.29, $p=0.005$, encontrándose asociación estadísticamente significativa. La media del peso al nacimiento en el grupo de casos fue de 2239.3gr con desviación estándar de 477.2gr y en el grupo control fue de 2563.2gr con desviación estándar de 466.9gr, se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.041$). La mediana de la edad por examen físico tanto en casos como en controles fue de 35 semanas con percentil 25 de 34 semanas y percentil 75 de 36 semanas. Al ser ambos grupos homogéneos no hubo significancia estadística ($p=0.921$). La mediana del APGAR al minuto tanto en los casos como en los controles fue de 8 puntos, con percentil 25 de 7 puntos y percentil 75 de 8 puntos por lo que no hubo significancia estadística ($p=0.945$). La mediana del APGAR a los 5 minutos en ambos grupos fue de 9 puntos, con percentil 25 de 8 puntos y percentil 75 de 9 puntos, por lo que nuevamente no hubo significancia estadística ($p=0.603$). La mediana de la edad materna para los casos fue 28 años con percentil 25 de 22 años y percentil 75 de 33 años, mientras que en los controles la mediana de edad fue 27 años con percentil 25 de 21 años y percentil 75 de 33 años, no se evidenció significancia estadística ($p=0.563$). Los recién nacidos adecuados para la edad gestacional fueron el grupo predominante, con 49 casos (67.1%) y 241 controles (82.5%), seguidos de los pequeños para la edad gestacional con 23 casos (31.5%) y 49 controles (16.8%), no hubo asociación estadísticamente significativa con este último grupo (ORc 2.31, IC 95%: 0.68 – 1.89, $p=0.014$). La sepsis temprana estuvo presente en 37 casos (50.7%) y en 139 controles (47.6%), no fue estadísticamente significativo (ORc 1.13, IC 95%: 0.68 – 1.89, $p=0.637$). El antecedente de obesidad materna estuvo presente en 14 (19.2%) de los casos y en 61 (20.9%) de los controles, no fue estadísticamente significativo (ORc 0.9, IC 95%: 0.47 – 1.58, $p=0.746$). El antecedente de preeclampsia estuvo presente en 17 (23.3%) de los casos y en 76 (26%) de los controles, no fue estadísticamente significativo (ORc 0.86, IC 95%: 0.47 – 1.58, $p=0.631$). El nacimiento por cesárea estuvo presente en 44 (60.3%) de los casos y en 195 (66.8%) de los controles, no fue estadísticamente significativo (ORc 0.75, IC 95%: 0.45 – 1.28, $p=0.296$). El antecedente de RPM estuvo presente en 30 (41.1%) de los casos y en 93 (31.8%) de los controles, no hubo asociación estadísticamente significativa (ORc 1.49, IC 95%: 0.88 – 2.53, $p=0.135$).

TABLA 3. ADMINISTRACIÓN ANTENATAL MATERNA DE CORTICOIDES AJUSTADA POR PESO AL NACIMIENTO Y SEXO DEL NEONATO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPOGLICEMIA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO TARDÍO.

VARIABLES	B	Desv. Error	Wald	gl	p	ORa	IC 95%
ADMINISTRACIÓN ANTENATAL DE CORTICOIDES	0.673	0.28	5.765	1	0.016	1.960	1.132 - 3.394
PESO AL NACIMIENTO	0.000	0.000	0.380	1	0.537	1.000	0.999 - 1.001
SEXO MASCULINO	0.894	0.315	8.063	1	0.005	2.444	1.319 - 4.529

Fuente: Historias clínicas Hospital Belén de Trujillo.

ORa: ODD RATIO ajustado

La TABLA 3 resume el análisis multivariado por regresión logística entre las variables estadísticamente significativas al análisis bivariado. Se evidenció que la administración antenatal materna de corticoides (ORa: 1.96; IC 95%: 1.132 – 3.394; $p=0.016$) se asocia al desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío de manera estadísticamente significativa. Del mismo modo con la variable sexo masculino (ORa:2.44; IC 95%: 1.319 – 4.529; $p=0.005$). Caso contrario ocurrió con la variable peso al nacimiento (ORa: 1,0, IC 95%: 0.999 – 1.001, $p=0.537$).

V. DISCUSIÓN

La hipoglicemia es el trastorno metabólico más frecuente en los recién nacidos. Si bien su definición varía acorde a la entidad académica que la estudia, desde 1988 se toma un valor de glucosa sérica diagnóstica ≤ 47 mg/dl. Diversos factores están implicados en su desarrollo y dentro de ellos la administración antenatal de corticoides maternos, por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar si la exposición antenatal materna a estos es un factor de riesgo para su desarrollo. Para ello se revisaron un total de 365 historias clínicas de recién nacidos pretérmino tardío del Hospital Belén de Trujillo entre el periodo enero del 2015 – enero del 2022.

Actualmente la principal indicación para la administración de corticoides antenatales maternos es la maduración pulmonar en gestantes en riesgo de parto pretérmino con el objetivo de disminuir la morbimortalidad de causa respiratoria. Si bien se pueden administrar a prematuros desde las 24 semanas de vida, las guías actuales recomiendan su aplicación solo hasta las 33 6/7 semanas, ya que su función no queda clara en el periodo pretérmino tardío, pues entre más cercana es la exposición a la etapa a término más probables serán sus efectos adversos.

En nuestro estudio encontramos que de los 73 casos 43 neonatos (58.9%) fueron expuestos a corticoides y de los 292 controles 118 recién nacidos (40.4%) también lo hicieron, así encontramos al análisis multivariado que los recién nacidos pretérmino tardío expuestos a corticoides antenatales maternos en nuestro estudio tuvieron 1.96 veces más riesgo de desarrollar hipoglicemia (ORa: 1.96; IC 95%: 1.132 - 3.394; $p=0.01$). Estos hallazgos son avalados por los resultados obtenidos del estudio de tipo cohorte retrospectiva que realizó Badreldin et al., donde se seleccionó a un total de 903 gestantes con edad gestacional entre 34 semanas – 36 6/7 semanas y las dividió en dos grupos, aquellas que no recibieron betametasona (452) y las embarazadas que sí fueron expuestas (451). Se encontró que los recién nacidos que habían recibido corticoides antenatales maternos tenían mayor riesgo de desarrollo de hipoglicemia (ORa: 1.52, IC 95%: 1.14 – 2.03, $p<0.05$) comparados a los que no. Otra investigación que apoya nuestros resultados es la llevada a cabo por Gulersen et al., de tipo cohorte retrospectiva, para determinar cuáles eran los efectos de la administración antenatal materna de corticoides en los recién nacidos pretérmino

tardío. De un total de 1 272 prematuros expuestos a una o dos dosis de betametasona, se evidenció que había un riesgo considerable de desarrollo de hipoglicemia (ORa:3.44; IC 95%: 2.10 – 5.63; $p<0.05$) si el nacimiento se daba dentro de las primeras 48 horas desde la primera dosis del corticoide antenatal materno. También determinó que, si el nacimiento ocurría luego de 7 días de haberse administrado el corticoide, el riesgo disminuía significativamente convirtiéndose en un factor protector para el desarrollo de hipoglicemia. (OR: 0.32; IC 95%: 0.20 – 0.51; $p<0.05$) (42, 43).

Otras investigaciones que nos respaldan son el ensayo clínico que llevó a cabo Gyamfi-Bannerman et al., en el que se aplicó betametasona a gestantes en riesgo de parto pretérmino con edad gestacional entre 34 semanas – 36 5/7 semanas. De un total de 2 831 embarazadas aleatorizadas se administró un placebo a 1402 y una o dos dosis de betametasona a 1429. Se encontró que si bien había una disminución considerable de complicaciones respiratorias severas hubo un mayor riesgo de desarrollo de hipoglicemia en neonatos expuestos (RR 1.6, IC 95%: 1.37 – 1.87; $p<0.05$). Si bien la betametasona suele ser lo más utilizado en la mayoría de estudios Ho et al. también encontró resultados con la administración antenatal materna de dexametasona, a través de una cohorte retrospectiva en la que incluyó a 78 gestantes con edad gestacional entre 34 semanas – 36 6/7 semanas, quienes fueron expuestas para evaluar los efectos adversos de dicho corticoide. Encontró que los recién nacidos pretérmino tardío tenían más riesgo de desarrollo de hipoglicemia (ORa 2.59, IC 95%: 1.06–6.33, $p=0.037$) sin mejoría a nivel respiratorio. Es un hecho demostrado por la investigación llevada a cabo y los estudios citados que la administración antenatal materna de corticoides en recién nacidos pretérmino tardío es un riesgo para el desarrollo de hipoglicemia (59, 60).

Estas variaciones en las concentraciones de glucosa en recién nacidos expuestos pueden explicarse debido a que los corticoides administrados antenatalmente escapan a la enzima placentaria 11β – hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, generando de manera directa una insuficiencia neonatal adrenal y alteración de enzimas hepáticas encargadas de la regulación de glucosa. Indirectamente también puede generar un hiperinsulinismo fetal por hiperplasia de células pancreáticas β secundario a una gluconeogénesis materna inducida por los corticoides (36, 40, 41).

Respecto a las variables intervinientes en nuestra investigación también encontramos que al análisis bivariado los recién nacidos pretérmino tardío de sexo masculino estaban asociados al desarrollo de hipoglicemia de manera estadísticamente significativa (ORc 2.35, IC 95% 1.29 – 4.29, $p=0.005$). Al análisis multivariado de tipo regresión logística la significancia estadística persistió (ORa: 2.44, IC 95% 1.319 – 4.529, $p=0.005$), así en nuestro estudio los prematuros tardíos de sexo masculino expuestos a corticoides antenatales maternos tuvieron 2.44 veces más riesgo de desarrollar hipoglicemia. Este hallazgo también es reportado por Zhou C et al., quien realizó un estudio de tipo retrospectivo con el objetivo de describir los efectos de los corticoides sobre las fluctuaciones de glucosa en los recién nacidos pretérmino tardío. Se encontró que el sexo masculino otorgaba 4.168 veces más riesgo de desarrollar hipoglicemia (OR 4.168, IC 95% 1.688 – 10.292, $p=0.002$). Del mismo modo Alina Weissmann et al., en un estudio de tipo retrospectivo con un total de 37 327 gestantes evaluó los efectos combinados del sexo fetal y la edad materna y determinó que el sexo masculino se asociaba a un incremento en el riesgo de hipoglicemia neonatal a cualquier edad materna pero especialmente en aquellas mayores a 40 años (OR 2.15, IC 95% 1.46 – 3.15, $p<0.001$) (61, 62).

Estos hallazgos podrían explicarse debido a que la mayoría de recién nacidos pretérmino son varones, tal como lo explica Myrthee Peelen et al., quien a través de una cohorte encontró que los fetos de sexo masculino son un factor de riesgo para el desarrollo de parto pretérmino (RR 1.19; 95% CI 1.17–1.20). Además, los fetos de sexo masculino conllevan mayor riesgo de alteraciones en los niveles de glucosa materna, como resistencia a la insulina o diabetes gestacional tal como lo plantean Giuseppe Seghieri et al (OR: 1.05, IC 95%: 1.01-1.07, $p < 0.0009$). Oaks et al. también demostró que las gestantes con fetos de sexo masculino tenían mayores concentraciones de cortisol desde tempranas semanas de gestación (RRa: 3.18, IC 95%: 1.51 - 6.71, $p= 0.002$) y una exposición prolongada podría disminuir la acción de la β – hidroxisteroide deshidrogenasa (63, 64, 65, 66, 67).

Respecto al peso al nacimiento en el análisis bivariado encontramos que se asoció con hipoglicemia neonatal de manera estadísticamente significativa ($p=0.041$), mientras menor peso mayor riesgo de hipoglicemia. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado de tipo regresión logística en nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de hipoglicemia (ORa: 1,

IC 95% 0.999 – 1.001, $p=0.537$). Este cambio también fue notado por Addisu et al, quien realizó un estudio de tipo transversal con 698 recién nacidos para determinar qué factores de riesgo estaban asociados al desarrollo de hipoglicemia. De todos ellos el bajo peso al nacimiento pasó de un ORc de 1.70 (IC 95% 1.18 – 2.46, $p<0.05$) al análisis bivariado a un ORa de 0.84 (IC 95% 0.28 – 2.51, $p>0.05$) al análisis multivariado. De manera similar Tian Wu et al. llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo para desarrollar un modelo de predicción para el desarrollo de hipoglicemia que incluyó a un total de 470 neonatos donde se encontró significancia estadística al bajo peso al nacimiento al análisis bivariado (ORc 4.61, IC 95% 1.71 – 14.58, $p=0.004$) no siendo así al momento del análisis multivariado (ORa 3.19, IC 95% 0.98 - 11.72, $p= 0.061$) (68, 69).

A pesar de que el bajo peso al nacimiento es considerado un factor de riesgo clásico para el desarrollo de hipoglicemia, pues se asocia a reservas de glucógeno inadecuadas, a una escasa fuente de sustratos para la gluconeogénesis y un bajo porcentaje de grasa corporal, recientes estudios demuestran que probablemente los factores asociados a esta patología no dependan tanto de variables relacionadas al peso. Se cree que estos hallazgos pueden deberse a las intervenciones no farmacológicas administradas al recién nacido como una lactancia materna temprana, el contacto piel a piel y la prevención de la hipotermia, lo que disminuiría el valor predictivo de los factores de riesgo asociados al peso. Otra probable explicación se basa en que los recién nacidos pretérmino tardío suelen nacer con un buen peso, casi el 55% de los nacidos a las 35 semanas pesan cerca de 2500gr (70, 71).

Por último, si bien al análisis bivariado y multivariado no se evidenció significancia estadística con el resto de variables intervinientes, cabe resaltar que el recién nacido pretérmino tardío tiene una elevada morbilidad, tal es así que esta se duplica con cada semana por debajo de las 38 semanas de vida, haciendo que durante los primeros días desde el nacimiento esta población tenga 7 veces más probabilidades de desarrollar enfermedades comparados con los recién nacidos a término. Esta elevada morbilidad obligó a tener en cuenta no solo factores propios del neonato al momento de evaluar el desarrollo de enfermedades, sino también factores maternos. De este modo, al designar el resto de variables intervinientes para el desarrollo de hipoglicemia se tomaron en cuenta factores propios del prematuro que incluyeron aquellas situaciones que incrementasen el consumo de glucosa, como la sepsis, depósitos

inadecuados de glucógeno, propios la prematuridad y de los pequeños para edad gestacional (PEG), una puntuación de APGAR bajo y el hiperinsulinismo, como en los grandes para edad gestacional (GEG). Además de factores maternos que abarcaban parte de las principales causas de labor de parto pretérmino ya sea espontáneo, como la ruptura prematura de membranas o el medicamento inducido, como en los casos de preeclampsia. También se tomó en cuenta la vía de parto, la obesidad y la edad materna. La elección de todas estas variables tuvo sustento en estudios descriptivos y analíticos (5, 6, 61, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82).

Nuestro trabajo presentó algunas limitaciones. El hospital donde se decidió llevar a cabo la investigación no tenía las historias clínicas filtradas con el CIE 10 P06.0, por lo que se perdieron muchos casos a pesar de haber llegado a los 73 pacientes con hipoglicemia requeridos. Si bien se trataron de tener recién nacidos pretérmino tardío lo más estables posible a través de los criterios de exclusión, se decidió tomar a la sepsis como variable interviniente por su elevada prevalencia en los prematuros, de lo contrario el tamaño de historias clínicas disponibles se vería considerablemente reducida. Del mismo modo con las principales causas de la labor de parto pretérmino (ruptura prematura de membrana y preeclampsia) y la principal vía de parto en esta población (cesárea). Además, el hospital donde se llevó a cabo la investigación no tenía las historias clínicas filtradas por debajo del año 2015, lo que limitó enormemente el que ingresaran más historias al estudio a pesar de haber cumplido con lo que pedía la muestra, por lo que se recomienda realizar una investigación de tipo multicéntrico para tener una muestra aceptable limitando el número de variables intervinientes.

VI.- CONCLUSIONES

1. La administración antenatal materna de corticoides sí es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío.
2. La administración antenatal materna de corticoides con desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío fue de 58.9%.
3. La administración antenatal materna de corticoides sin desarrollo de hipoglicemia en recién nacidos pretérmino tardío fue de 40.4%.
4. Al realizar el contraste de hipótesis en base a los resultados obtenidos en el estudio se rechazó la hipótesis nula y se aceptó la hipótesis alternativa.
5. Los recién nacidos pretérmino tardío de sexo masculino expuestos a corticoides antenatales maternos tuvieron 2.4 veces más riesgo de desarrollar hipoglicemia.

VII.- RECOMENDACIONES

1. Se recomienda plantear un estudio en nuestro medio de tipo prospectivo a corto plazo que determine los resultados de la administración antenatal materna de corticoides en recién nacidos pretérmino tardío y así ver si en esta población es beneficiosa o no su exposición.
2. Se recomienda realizar estudios que comparen qué corticoide utilizado para maduración pulmonar (dexametasona o betametasona) tiene mayor riesgo de desarrollar hipoglicemia, además, comunicar los resultados a la comunidad científica y médica para una mejora en la toma de decisiones respecto a cuál corticoide administrar.
3. Se recomienda comunicar al médico encargado de la atención del recién nacido el riesgo latente de hipoglicemia de los neonatos a quienes se les haya administrado corticoides antenatales maternos para que haga un seguimiento neonatal exhaustivo con las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas correspondientes.
4. Se recomienda realizar estudios buscando nuevos factores de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia neonatal, pues los ya clásicamente establecidos en muchos casos están presentes en neonatos euglicémicos.

VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:171-82
2. Adamkin DH. Low blood sugar levels in the newborn infant: Do changing goal posts matter? *Semin Fetal Neonatal Med.* junio de 2021;26(3):101202.
3. van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijksman LM, van Veenendaal NR, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med.* 6 de febrero de 2020;382(6):534-44.
4. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev.* 1 de abril de 2017;38(4):147-57.
5. Vain NE, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology.* 2021;118(5):522-9.
6. Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal Hypoglycemia: A Review. *Clin Pediatr (Phila).* noviembre de 2019;58(13):1381-6.
7. Shaw M, Lutz T, Gordon A. Does low body fat percentage in neonates greater than the 5th percentile birthweight increase the risk of hypoglycaemia and neonatal morbidity? *J Paediatr Child Health.* diciembre de 2019;55(12):1424-8.
8. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, Malova M, Parodi A, Minghetti D, et al. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol.* 16 de marzo de 2021;12:634305.
9. Edwards T, Harding JE. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front Pediatr.* 8 de enero de 2021;8:562251.
10. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr.* enero de 2020;109(1):31-44.
11. Lv Y, Zhu LL, Shu GH. Relationship between Blood Glucose Fluctuation and Brain Damage in the Hypoglycemia Neonates. *Am J Perinatol.* agosto de 2018;35(10):946-50.
12. Stomnaroska O, Dukovska V, Danilovski D. Neuro Developmental Consequences of Neonatal Hypoglycemia. *PRILOZI.* 31 de agosto de 2020;41(2):89-93. ()
13. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* febrero de 2017;22(1):36-41.
14. Rozance PJ, Wolfsdorf JI. Hypoglycemia in the Newborn. *Pediatr Clin North Am.* abril de 2019;66(2):333-42.
15. Gu MH, Amanda F, Yuan TM. Brain Injury in Neonatal Hypoglycemia: A Hospital-Based Cohort Study. *Clin Med Insights Pediatr.* 8 de agosto de 2019;13:1179556519867953.
16. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr.* 1 de octubre de 2017;171(10):972.
17. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2019;115(2):116-26.

18. Alsweiler JM, Harris DL, Harding JE, McKinlay CJD. Strategies to improve neurodevelopmental outcomes in babies at risk of neonatal hypoglycaemia. *Lancet Child Adolesc Health*. julio de 2021;5(7):513-23.
19. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. diciembre de 2018;57(6):814-8.
20. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. julio de 2020;150(1):31-3.
21. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr*. octubre de 2017;6(4):335-48.
22. Gutiérrez Ramos M. Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(3):405-413.
23. Booker WA, Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Corticosteroids. *Clin Perinatol*. junio de 2018;45(2):181-98.
24. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 de diciembre de 2020;2020(12):CD004454.
25. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de marzo de 2017;2017(3):CD004454.
26. 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.
27. Jobe AH. Antenatal Corticosteroids—A Concern for Lifelong Outcomes. *J Pediatr*. febrero de 2020;217:184-8.
28. DeMauro SB. Antenatal Corticosteroids—Too Much of a Good Thing? *JAMA*. 19 de mayo de 2020;323(19):1910.
29. Hodgins S. Antenatal Corticosteroids: Primum non nocere. *Glob Health Sci Pract*. 27 de diciembre de 2018;6(4):620-3.
30. Rouse DJ, Stringer JSA. Antenatal Glucocorticoids in Low-Resource Settings — Who, When, and Where? *N Engl J Med*. 24 de diciembre de 2020;383(26):2584-5.
31. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 11 de abril de 2022;e220483.
32. 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
33. Rosenbloom JI, Lewkowitz AK, Sondgeroth KE, Hudson JL, Macones GA, Cahill AG, et al. Antenatal Corticosteroid Administration in Late-Preterm Gestations: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 15 de noviembre de 2018;1-7.
34. Groom KM. Antenatal corticosteroids after 34 weeks' gestation: Do we have the evidence? *Semin Fetal Neonatal Med*. junio de 2019;24(3):189-96.
35. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Semin Fetal Neonatal Med*. junio de 2019;24(3):182-8.

36. Battarbee AN, Sandoval GJ, Gyamfi-Bannerman C, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, et al. Mechanism of neonatal hypoglycemia after late preterm steroids: are fetal metabolic effects responsible? *Am J Obstet Gynecol.* marzo de 2022;S0002937822002241.
37. Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24 de mayo de 2015;28(8):892-892.
38. Reddy UM, Deshmukh U, Dude A, Harper L, Osmundson SS. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 2021;225(5):B36-42.
39. Zipori Y, Zidan R, Lauterbach R, Hagag A, Ginsberg Y, Solt I, et al. Antenatal betamethasone and the risk of neonatal hypoglycemia: it's all about timing. *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2021;303(3):695-701.
40. di Pasquo E, Saccone G, Angeli L, Dall'Asta A, Borghi E, Fieni S, et al. Determinants of neonatal hypoglycemia after antenatal administration of corticosteroids (ACS) for lung maturation: Data from two referral centers and review of the literature. *Early Hum Dev.* abril de 2020;143:104984.
41. Zigron R, Rotem R, Erlichman I, Rottenstreich M, Rosenbloom JI, Porat S, Rottenstreich A. Factors associated with the development of neonatal hypoglycemia after antenatal corticosteroid administration: It's all about timing. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Aug;158(2):385-389.
42. Badreldin N, Willert GG, Henricks AA, Peaceman A, Caldarelli LA, Yee LM. Implementation of an antenatal late-preterm corticosteroid protocol at a high-volume tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol MFM.* febrero de 2020;2(1):100076.
43. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B, Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* septiembre de 2021;3(5):100426.
44. Pal S, Sardar S, Sarkar N, Ghosh M, Chatterjee S. Effect of Antenatal Dexamethasone in Late Preterm Period on Neonatal Hypoglycemia: A Prospective Cohort Study from a Developing Country. *J Trop Pediatr.* 3 de febrero de 2022;68(2):fmac021.
45. Liang FW, Tsai HF, Kuo PL, Tsai PY. Antenatal corticosteroid therapy in late preterm delivery: a nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* agosto de 2021;128(9):1497-502.
46. Machin D, (ed.), Campbell MJ, (ed.), Fayers P, (ed.), Pinol A, (ed.). *Sample Size Tables for Clinical Studies.* 2nd ed. Blackwell Science, 1997. 315 p
47. Üstün N, Hocoğlu M, Turgut A, Arslanoğlu S, Ovalı F. Does antenatal corticosteroid therapy improve neonatal outcomes in late preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de enero de 2022;35(1):11-7.
48. Uso de corticoesteroides prenatales durante la labor de parto prematuro; Andrea Cubillo Espinoza; *Revista Médica Sinergia* Vol. 6, Núm. 11, noviembre. 2021, e708
49. Yanque-Robles O, Zafra-Tanaka JH, Taype-Rondan A, Arroyo-Campuzano JE, Rosales-Cerrillo CH, Mucha J, et al. *Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del parto pretérmino en el Seguro Social del Perú (EsSalud), 2018. ACTA MEDICA Perú.* 31 de marzo de 2019.

50. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* agosto de 2018;59(4):368-74.
51. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos.; Vol. 79, Núm. 1 • Enero-Febrero 2012 pp 32-39
52. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 20 de abril de 2013;13:59.
53. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 12 de junio de 2020;54(2):142-58.
54. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* mayo de 2019;37(2):301-16.
55. Vásquez MO. Ruptura prematura de membranas. *Rev Medica Sinerg.* 22 de noviembre de 2020;5(11):e606-e606
56. Colegio médico del Perú; Código de Ética y Deontología; Lima, Octubre 2007
57. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18. Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29. Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, 2011.
58. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 2012.
59. 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.
60. Ho TTH, Truong QV, Nguyen TKA, Le MT, Nguyen VQH. Antenatal dexamethasone use and respiratory distress in late preterm infants: results from first Vietnamese matched cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 7 de agosto de 2021;21(1):546.
61. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Dulitzky M. Combined Effect of Fetal Sex and Advanced Maternal Age on Pregnancy Outcomes. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 20 de abril de 2015;21:1124-30.
62. Cummings CT, Ritter V, LeBlanc S, Sutton AG. Evaluation of Risk Factors and Approach to Screening for Asymptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Neonatology.* 2022;119(1):77-83.
63. Peelen MJCS, Kazemier BM, Ravelli ACJ, De Groot CJM, Van Der Post JAM, Mol BWJ, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1034-41.
64. Cáceres R, Martínez-Aguayo JC, Arancibia M, Sepúlveda E. Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2017;55(2):103-13.
65. Geng X, Geng L, Zhang Y, Lu H, Shen Y, Chen R, et al. Fetal sex influences maternal fasting plasma glucose levels and basal β -cell function in pregnant women with normal glucose tolerance. *Acta Diabetol.* diciembre de 2017;54(12):1131-8.
66. Seghieri G, Di Cianni G, Gualdani E, De Bellis A, Franconi F, Francesconi P. The impact of fetal sex on risk factors for gestational diabetes and related adverse pregnancy outcomes. *Acta Diabetol.* mayo de 2022;59(5):633-9.

67. Oaks BM, Adu-Afarwuah S, Ashorn P, Lartey A, Laugero KD, Okronipa H, et al. Increased risk of preterm delivery with high cortisol during pregnancy is modified by fetal sex: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 23 de septiembre de 2022;22:727.
68. Sertsu A, Nigussie K, Eyeberu A, Tibebu A, Negash A, Getachew T, et al. Determinants of neonatal hypoglycemia among neonates admitted at Hiwot Fana Comprehensive Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia: A retrospective cross-sectional study. *SAGE Open Med*. 6 de diciembre de 2022
69. Wu T, Huang YY, Song W, Redding SR, Huang WP, Ouyang YQ. Development of a prediction model for neonatal hypoglycemia risk factors: a retrospective study. *Front Endocrinol*. 17 de julio de 2023;14:1199628.
70. Anderson Enni JB, Narasimhan SR, Huang A, Jegatheesan P. Screening and diagnosis of neonatal hypoglycaemia in at-risk late preterm and term infants following AAP recommendations: a single centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open*. 20 de marzo de 2023;7(1):e001766.
71. Zhou C, Zheng W, Zhang M, Tung TH, Wang L, Wang L. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal blood glucose fluctuation in late-preterm infants. *Front Pediatr*. 11 de noviembre de 2022;10:1036565.
72. Razaz N, Cnattingius S, Joseph K. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *The BMJ*. 7 de mayo de 2019;365:11656.
73. Martín Ruiz N, García Íñiguez JP, Rite Gracia S, Samper Villagrasa MP. Estudio prospectivo de factores perinatales asociados a hipoglucemia precoz en el neonato prematuro tardío y a término. *An Pediatr*. 1 de marzo de 2022;96(3):230-41.
74. Ynguil Amaya W, Caciano Leiva B, Vega Díaz H, Bravo Avilés J. Factores de riesgo asociados a hipoglucemia en recién nacidos. *Acta Med Peru*. 2022; 39(1): 065-72.
75. Butorac Ahel I, Tomulić KL, Cicvarić IV, Žuvić M, Dekanić KB, Šegulja S, et al. Incidence and Risk Factors for Glucose Disturbances in Premature Infants. *Medicina (Mex)*. 16 de septiembre de 2022;58(9):1295.
76. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaie SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 18 de agosto de 2021;34(16):2717-30.
77. Akhter T, Hesselman S, Lindström L, Axelsson O, Poromaa IS. Maternal and Perinatal Outcomes in Singleton Nulliparous Spontaneous Preterm Birth with and without Preterm Premature Rupture of Membranes-A National Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol*. 29 de diciembre de 2022;
78. Turner D, Monthé-Drèze C, Cherkerzian S, Gregory K, Sen S. Maternal Obesity and Cesarean Section Delivery: Additional Risk Factors for Neonatal Hypoglycemia? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. agosto de 2019;39(8):1057-64.
79. Besser L, Sabag-Shaviv L, Yitshak-Sade M, Mastrolia SA, Landau D, Beer-Weisel R, et al. Medically indicated late preterm delivery and its impact on perinatal morbidity and mortality: a retrospective population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2 de octubre de 2019;32(19):3278-87.
80. Chiossi G, Di Tommaso M, Monari F, Consonni S, Strambi N, Zoccoli SG, et al. Neonatal outcomes and risk of neonatal sepsis in an expectantly managed cohort of late preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. junio de 2021;261:1-6.

81. Martín Peinador Y. Seguimiento del prematuro tardío en Atención Primaria. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023. p. 375-386
82. Williams JE, Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. Crit Care Nurs Clin North Am. 2018 Dec;30(4):431-443. doi: 10.1016/j.cnc.2018.07.001. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30447804.

IX.- ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

ADMINISTRACIÓN ANTENATAL MATERNA DE CORTICOIDES COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPOGLICEMIA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO TARDÍO

Nº de Historia clínica:

DNI MATERNO

1. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

✓ ¿Exposición prenatal a corticoides?

SI: _____ NO: _____

2. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE

✓ ¿Hipoglicemia?

SI: _____ NO: _____

3. DATOS DE LAS VARIABLES INTERVINIENTES

➤ SEXO:

Masculino

Femenino

➤ EDAD POR EXAMEN FÍSICO: _____ semanas

➤ PESO AL NACER: _____ gramos

➤ APGAR 1': _____ punto(s)

➤ APGAR 5': _____ punto(s)

➤ RELACIÓN EDAD GESTACIONAL – PESO AL NACER:

ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL (AEG)

PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL (PEG)

GRANDE PARA EDAD GESTACIONAL (GEG)

➤ SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

SÍ:

NO

➤ EDAD MATERNA: _____ años

➤ OBESIDAD MATERNA

- SÍ
- NO

➤ VÍA DE PARTO

- CESÁREA
- VAGINAL

➤ PREECLAMPSIA

- NO
- SÍ:

➤ RPM

- NO
- SÍ